

**Contribution à l'étude
de la
Cirrhose Ictéro - Xanthomateuse
à propos d'un cas**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger ANTONNY

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 20 Juin 1928, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1954

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA CIRRHOSE ICTERO-XANTHOMATEUSE
A PROPOS D'UN CAS

Contribution à l'étude
de la
Cirrhose Ictéro - Xanthomateuse
à propos d'un cas

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger ANTONNY

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 20 Juin 1928, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire
Doyen.
Assesseur.

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, MOURIQUAND TRILLAT, LERICHE, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
Clinique médicale B.
Clinique chirurgicale A.
Clinique chirurgicale B.
Clinique ophtalmologique.
Clinique oto-rhino-laryngologique.
Clinique urologique.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
Clinique gynécologique.
Clinique obstétricale.
Clinique stomatologique.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
Pharmacie et pharmacologie.
Physiologie.
Anatomie pathologique.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
P. RAVAUULT.
SANTY.
WERTHEIMER.
BONNET.
MAYOUX.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
BERNHEIM.
X...
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTNUS.
(détaché à Beyrouth)
BOURRET.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBRON.
JOSSEAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
NOEL.
REVOL.
X...
LEVRAT.
SOHIER.
JOURDAN.
BERTRAND.
NETIEN.
BADINAND.

Médecine du Travail
Parasitologie et pathologie exotique.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
Chimie organique et toxicologie.
Pathologie générale et expérimentale.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.
Anatomie
Pathologie interne.
Chimie biologique et médicale.
Pathologie chirurgicale.
Histologie.
Pharmacie galénique et matière médicale.
Médecine légale et déontologie.
Thérapeutique.
Hygiène.
Biologie médicale et pharmacodynamie.
Propédeutique chirurgicale.
Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique pharmaceutique.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON | Pharmacie et pharmacologie. M. DREVON.
Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. COUDERT.	Bactériologie. BERTOYE A.
Parasitologie. ROMAN.	Physiologie. CHATONNET.
Histologie. X...	Physiologie. CIER.
	Biochimie médicale. CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale BRUN.	Orthopédie. MM. MARION Joseph.
Pathologie médicale GIRARD M.	Obstétrique. BROCHIER.
Pathologie médicale GIRARD P.	Obstétrique. MAGNIN.
Pathologie médicale JEUNE.	Obstétrique. MATHIEU J.
Pathologie médicale VACHON.	Anatomie pathologique. GUICHARD.
Pathologie médicale GALLY.	Anatomie. LATARJET.
Pathologie médicale GONIN.	Urologie. PERRIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.	Ophtalmologie. PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.	Neuro-chirurgie. LECUIRE.
Pathologie chirurgicale LABRY.	Oto-rhino-laryngologie. X...
Pathologie chirurgicale TRILLAT.	Dermato-syphiligraphie. THIERS.
Pathologie chirurgicale DARGENT.	Médecine légale et Médecine du Travail. ROCHE.
Pathologie chirurgicale MANSUY.	
Pathologie chirurgicale GUILLET.	

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Hygiène. M. BÉNAZET.	Pharmacologie et Pharmacie. M. CIER André.
Histologie. M. DUMONT Louis.	Chimie organique et Toxicologie. M. PERROT Louis.
Physique et Biologie. M. MORET.	

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. LEVRAT ; Assesseurs : MM. GIRARD M., VACHON et BÉNAZET.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE

Je ne pourrai jamais assez reconnaître tous les sacrifices qu'elle s'est imposés pour moi. Elle fut pour moi un guide et un soutien tout au long de mes études. Qu'elle accepte ce modeste travail comme gage de ma gratitude et de ma profonde affection.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE LIEUTENANT-COLONEL A. ANTONNY
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie

Mort pour la France

Sa vie est pour moi un exemple.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES, ANCIENS DU PRYTANÉE MILITAIRE
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT

Il a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et nos sentiments très respectueux.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a témoignée en nous inspirant le sujet de cette thèse, et de la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE BENAZET

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Chargé des Fonctions de Maître de Conférences, Agrégé

Il a bien voulu être de nos juges. Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. FRAISSE

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Il a été notre guide tout au long de ce travail et malgré ses multiples occupations nous a largement aidé dans son élaboration, ne ménageant ni son temps ni ses conseils.

Qu'il daigne accepter l'hommage respectueux que nous lui en faisons.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. POTTON

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

Malgré ses travaux, il nous a dispensé son temps sans compter, et il contribua pour une large part à l'élaboration de cette thèse.

Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL PROTAR

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Chef du Service d'Electro-Radiologie de l'Hôpital Desgenettes

Nous avons eu l'honneur de passer un semestre dans son service.

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a fait et de l'enseignement qu'il nous a dispensé.

Nous lui demandons de bien vouloir accepter ce modeste travail comme gage de notre profond respect et de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL TOUZARD

Chirurgien des Hôpitaux Militaires

Chef du Service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Desgenettes

Nous avons eu l'honneur de travailler un semestre dans son service. Qu'il veuille bien accepter l'hommage respectueux que nous lui faisons de cette thèse.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du Service de Médecine Général de l'Hôpital Desgenettes

Il a toujours été pour nous d'une extrême bienveillance, lui seul sait ce que nous lui devons.

Nous le prions de croire à notre respectueuse gratitude et notre profond dévouement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CHAVIALLE
Commandeur de la Légion d'Honneur
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL RETAT
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chirurgien des Hôpitaux Militaires
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX CIVILS
ET DE LA FACULTÉ

A MESSIEURS LES CHEFS DE SERVICE
DE L'HÔPITAL DESGENETTES

A MESSIEURS LES MÉDECINS-CAPITAINES ASSISTANTS

INTRODUCTION

La *Cirrhose ictéro-xanthomateuse* est une affection très rare, qui, par certains de ses aspects cliniques et surtout biologiques, offre des particularités peu communes, et parfois même, assez surprenantes.

C'est à propos d'un cas, observé dans son service hospitalier, que notre Maître, le Docteur MARCÉL GIRARD nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous nous proposons, après un bref historique retraçant rapidement l'évolution des idées sur la question, de donner une vue un peu plus détaillée sur l'aspect clinique, biologique et anatomo-pathologique de ce syndrome, nous réservant un court chapitre de « Diagnostic positif » pour mettre en exergue les signes cardinaux et les aspects caractéristiques de cette affection.

Nous étudierons ensuite, dans deux chapitres, les questions de diagnostic différentiel que posent de tels malades lorsqu'ils se présentent devant le clinicien, et les questions d'ordre étiopathogénique, loin d'ailleurs d'être toutes résolues, que pose une telle maladie.

Nous verrons ensuite quelles sont les armes thérapeutiques que l'on peut proposer à ces malades, qui, sans traitement voient leur affection évoluer lentement parfois, mais, semble-t-il, toujours inéluctablement vers une issue fatale.

Enfin, après avoir rapporté les faits cliniques observés, nous en ferons une brève discussion.

HISTORIQUE

En 1851, ADDISON et GULL donnent la première description clinique de la maladie, en constatant la coexistence de xanthomes et d'un ictère.

MURCHISON, en 1869, rapporte un cas identique.

En 1873, W. MOXON publie les premières constatations anatomiques, sur un cas d'ictère avec xanthomes, consécutif à une sténose du cholédoque.

Par la suite, BALZER (1884), FUTCHER (1905), POSNER (1907), PINKUS (1908), apportent leur contribution à l'étude de ce syndrome.

CHVOSTECK, en 1911, est le premier à décrire l'aspect microscopique des lésions hépatiques.

Après une période assez longue, où nous ne trouvons que quelques publications espacées, parmi lesquelles celles de DYKE (1928), de EPSTEIN (1936), en 1938, à propos de 22 cas cliniques de xanthomatoses diverses, S.-J. THANNHAUSER et MAGENDANTZ cherchent à établir une classification de ces différentes affections. Mais pour la *Cirrhose ictéro-xanthomateuse* qu'ils classent dans ce cadre, ils décrivent dans la paroi même des canaux évacuateurs de la bile, des cellules xanthomateuses qui en obstrueraient la lumière. Ils font de ces dépôts xanthomateux la cause de la cirrhose biliaire.

LAYANI, en 1939, publie une observation où la clinique semble confirmer cette théorie.

Jusqu'en 1947, les esprits sont troublés par cette théorie pathogénique, et les auteurs semblent ne pas oser étiqueter « cirrhose xanthomateuse » des observations dont le syndrome clinique et biologique nous paraît pourtant, avec le recul, bien classique. Ainsi, N. FIESSINGER semble troublé, dans les deux observations qu'il rapporte (1939 et

1944) de voir le syndrome xanthomateux *succéder* à une atteinte hépatique *primitive*, « cirrhose ictéro-pigmentaire », dans une maladie où le contexte clinique et biologique rappelle pourtant à s'y méprendre le syndrome décrit par THANNHAUSER. Il eut cependant le mérite de parler d'une atteinte du Système Réticulo-Endothélial dans cette affection.

Enfin, en 1947, LÆPER et VARAY s'appuient sur des recherches biopsiques successives et sur des constatations opératoires (vacuité des canaux biliaires principaux, angiocholégographie et radiomanométrie per-opératoire normales) pour prouver l'intégrité absolue de la voie biliaire principale d'une part, et la précession incontestable de l'atteinte hépatique sur le syndrome xanthomateux d'autre part.

Peu de temps après, par une étude anatomo-pathologique approfondie, MAC MAHON (1948) vient corroborer cette théorie, qui est admise aujourd'hui par tous les auteurs.

Tant en France qu'à l'étranger, à partir de cette époque, de nombreuses observations sont alors publiées, parmi lesquelles nous devons citer celles de : GIRAUD et CAZAL (1949), MAC MAHON et THANNHAUSER (1949), ARHENS, CATTAN (1950), J. VIVIER (thèse Paris, 1950).

En 1952, CATTAN, dans une étude remarquablement nette des faits cliniques et des modifications biologiques de la maladie, semble en avoir fixé définitivement son aspect général.

En 1953, BENGT SWAHN introduit un nouvel élément de diagnostic d'une réelle valeur : le lipidogramme électrophorétique.

Pendant cette période, quelques observations sont encore rapportées : nous citerons ARHENS et KUNKEL, RICKETTS et KIRSNER (1950), Mc CABE et THOMPSON (1951), ROBERTSON et CARTER, RICKETS et WISNER (1952), MILLER et DOLLARD (1953).

Enfin, en avril 1954, CACHIN et HEURTEMATTE définissent très nettement la place de la cirrhose xanthomateuse dans le cadre nosologique souvent imprécis des cirrhoses biliaires.

CHAPITRE I

DESCRIPTION CLINIQUE DE LA CIRRHOSE ICTERO-XANTHOMATEUSE

La cirrhose xanthomateuse est caractérisée par l'association de trois syndromes :

- Un syndrome clinique ;
- Un syndrome biologique ;
- Un contexte anatomo-pathologique.

On ne peut vraiment parler de cirrhose xanthomateuse que lorsque ces trois syndromes se trouvent réunis. Mais nous verrons, au cours de la description, que dans chacun d'eux, il existe des signes très sûrs, indispensables pour légitimer ce diagnostic, et d'autres, plus contingents, qui n'ont qu'une valeur d'orientation.

I. — Le syndrome clinique.

La cirrhose xanthomateuse se présente avant tout comme un ictère hépatomégalique prolongé, d'apparence rétentionnelle avec xanthomatose cutanée associée.

A. — DANS LE STADE INITIAL :

1^o Certains auteurs (FIESSINGER, GIRAUD et CAZAL, CATTAN) ont signalé des douleurs plus ou moins violentes,

parfois paroxystiques, parfois torpides, siégeant dans l'hypocondre droit. Nous retrouvons ce signe chez notre malade. Quelquefois ces signes douloureux s'estompent derrière des troubles digestifs à type de pesanteur ou de ballonnements qui occupent toute la scène.

2° Parfois l'affection débute par un subictère lentement progressif (Obs. N° 3 de GIRAUD et CAZAL, 1949, SERRE et MIROUZE, 1948, GERMAIN et MARTY). Parfois l'ictère est franc d'emblée.

3° Le prurit accompagne souvent les premières manifestations ictériques, mais, parfois, il les précède (Obs. N° 1 de GIRAUD et CAZAL).

A cette période, il n'y a ni hépatomégalie, ni xanthème. Rarement sont signalés des troubles digestifs plus ou moins importants. Mais rapidement, en quelques semaines la maladie évolue vers :

B. — LA PÉRIODE D'ÉTAT.

a) A cette époque en général :

1° L'ictère est franc, généralisé. Il peut être associé à une certaine mélanodermie (FIESSINGER, 1939, FRÉHLICH), mais cela est rare.

— Les urines sont très foncées.

Les selles en général décolorées.

Le *prurit* est à peu près constant, assez violent en général, ne laissant aucune rémission, « prurit féroce », parfois (FIESSINGER, 1944), il entraîne d'importantes lésions de grattage.

2° L'*hépatomégalie* fait alors son apparition. Le foie augmente progressivement de volume, d'une manière inépuisable, pour atteindre parfois, à la période terminale, des proportions considérables. Ce foie est lisse, dur, peu douloureux en général, de consistance cirrhotique.

3° La rate à son tour peut présenter une augmentation de volume. En général, quand la splénomégalie existe, elle

suit toujours l'hépatomégalie et n'est jamais aussi importante qu'elle. Dans ce cas on n'obtient pas de splénocontraction par l'épreuve à l'adrénaline

4 En dehors de ces signes physiques cardinaux on peut observer une baisse de l'état général avec amaigrissement et asthénie, mais habituellement, les malades, tout au moins à la période d'état, sont peu gênés dans leurs activités professionnelles. FIESSINGER, dans son observation publiée en 1939, notait une association de mélanodermie, d'asthénie importante qui lui avait fait d'ailleurs penser à une atteinte surrénale relevant d'une autre étiologie. En effet :

- La tension artérielle est en général normale ;
- On n'observe pas non plus de bradycardie ;

La fièvre manque habituellement, cependant certaines observations rapportent des cas de cirrhose xanthomatueuse fébrile à un moment de leur évolution (LÉPER et VARAY : température à 39° ; GERMAIN et MARTY). Notre malade a d'ailleurs fait plusieurs petites poussées de température au cours de ses hospitalisations successives. Une seule fois la température atteignit 39°, mais il semble qu'il faille plutôt mettre cette poussée sur le compte d'un épisode bronchitique. Nous ne retrouvons jamais les grandes poussées fébriles de la maladie de HANOT. On n'observe non plus ni adénopathie ni hippocratisme digital.

b) A ces signes on trouve toujours associé un syndrome cutané très particulier. Nous assistons, en effet, à l'apparition de xanthélasma des paupières, qui en soi est une lésion assez banale, et surtout à une efflorescence de xanthomes plans ou tubéreux ; ce sont de petits nodules dermiques surélevant légèrement l'épiderme, de couleur jaune clair, « beurre frais », de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un grain de maïs, parfois même développé en larges placards (fait beaucoup plus rare). Dans l'immense majorité des cas, l'apparition des xanthomes cutanés survient 6 à 8 mois après le début de la maladie

et nous ne connaissons qu'une observation, celle de LAYANI (1938) qui vient infirmer ce fait.

La localisation de ces xanthomes semble suivre une règle assez générale, quoique capricieuse parfois ; en effet, pour FRÉHLICH, par ordre de fréquence décroissante, on trouve ces xanthomes : à la paume des mains, aux plis de flexion des grandes articulations (axillaire, poplitée, coude), sur la face d'extension des membres, sur le front, le thorax, etc...

Selon MAC MAHON et THANNHAUSER, les xanthomes tubéreux auraient tendance à se développer plutôt au niveau du visage, du coude, des doigts et des parties distales des membres inférieurs, tandis que les xanthomes plans affecteraient plus particulièrement les plis de flexion palmaire, axillaire ou poplitée.

Des biopsies pratiquées par différents auteurs ont montré la présence d'infiltration lipoïdique de cellules de ces xanthomes et même la présence de cholestérol (réaction de Liebermann positive).

Il semble, selon certains auteurs, que ces xanthomes aient tendance à s'atténuer ou même à disparaître soit à la phase terminale de la maladie, soit dans les cas très rares où l'on ait pu observer une amélioration clinique sous l'effet heureux d'une thérapeutique ; on observait alors une baisse corollaire du taux du cholestérol et des lipides.

A cette phase terminale, l'hépatomégalie est souvent devenue considérable, accompagnée d'une splénomégalie parfois importante. Le syndrome biologique semble perdre alors de sa netteté. Les taux du cholestérol et des lipides, qui avaient été considérables, baissent d'une manière fort appréciable, sans toutefois reprendre leurs taux normaux. C'est alors qu'apparaissent des signes d'hypertension portale :

- ascite ;
- circulation collatérale ;
- œdèmes, qui avaient fait défaut jusqu'alors.

Enfin, souvent, les hémorragies digestives, hématomèses et mélaena, précipitent l'évolution fatale.

II. — Le syndrome biologique.

A ces signes cliniques objectifs, se trouvent associées des perturbations biologiques très importantes, et pour certaines, presque pathognomoniques. En effet, mise à part la note très particulière du trouble important du métabolisme des lipides (qui d'ailleurs peut se voir aussi dans la cholostase, comme le fait ressortir CAROLI), cet ictère prend une allure pseudo-rétentionnelle caractéristique avec :

- le taux élevé de la cholémie et de la cholalémie ;
- les phosphatases alcalines fortement augmentées ;
- et les tests cellulaires souvent normaux.

L'attention, tout d'abord attirée par l'ictère, porte à rechercher DANS LES URINES : la présence de sels biliaires et de pigments biliaires que l'on trouve constamment en cas d'ictère. C'est un signe banal d'ailleurs, auquel les auteurs attachent peu d'importance. Chez notre malade, ce fait a été retrouvé à plusieurs reprises.

DANS LE SÉRUM :

Le taux de la cholémie.

Le taux de la bilirubinémie est très variable. Il se tient en principe autour de 30 mg./L. Certains auteurs ont trouvé des chiffres moins forts : RICKETZ W., par exemple, cite 18 mg. de bilirubine directe, et si CAROLI note un taux de 11 mg./L. pour une de ses malades, ce même auteur rapporte pour une autre le taux considérable de 2.000 mg./L. Le fait est rare et nous ne retrouvons dans la littérature que le cas de GERMAIN et MARTY pour avoir, avec ses 1.000 mg./L., approché, de loin il est vrai, ce taux à peine croyable.

Le taux de la cholestémie.

Ce taux suit celui de la cholestémie, en général. Les chiffres sont cependant, ici, nettement moins forts : ils oscillent entre 21 et 184 mg. L. LÆPER et VARAY, par exemple, citent un taux de 80 mg. pour leur malade.

Les *épreuves* habituelles de *fonctionnement hépatique* ont montré des résultats divergents. En effet, si pour CATTAN, galactosurie provoquée et tests de flocculation sont remarquablement négatifs, par contre FRÆHLICH émet une opinion diamétralement opposée, de même que W. RICKETZ, qui a trouvé les tests de Hanger et de Mac-Lagan positifs dans la cirrhose xanthomateuse, alors qu'ils étaient négatifs dans la maladie de HANOT. La lecture des observations rapportées permet cependant de remarquer que la galactosurie est en général normale (FISSINGER, LÆPER, GIRAUD, GERMAIN). J. VIVIER, rapporte un cas où celle-ci fut positive au début de l'évolution de la maladie. Enfin, dans les quatre cas rapportés par CAROLI, si deux avaient des épreuves de flocculation nettement perturbées, les deux autres avaient un bilan remarquablement négatif sous ce rapport. (Dans l'une de ces deux dernières observations, CAROLI vit d'ailleurs ces tests se positiver à un examen ultérieur (deux ans après) et on peut penser que ce fait est un signe qui marque un stade déjà avancé de l'affection). Ces cas, très classiques, augmentent alors encore l'allure pseudo-rétentionnelle du syndrome biologique qui est surtout marqué par :

L'augmentation constante et souvent considérable du taux des phosphatases alcalines.

Dans une statistique portant sur 52 icères d'origine variée, VAN DER MEER a en effet trouvé que : 20 par obstruction contrôlée avaient une augmentation nette des phosphatases ; 24 par hépatite, et 2 icères hémolytiques avaient un taux normal ; 6 enfin, d'origine cirrhotique, avaient le taux de leurs phosphatases très légèrement augmenté, sinon normal.

Dans la cirrhose xanthomateuse, LAYANI cite un taux de phosphatases de 10 unités Bodansky, BUISSENS, de 20 à 116 unités Bodansky. Nous rappelons que notre malade présentait, le 29 septembre 1953, un taux de 36 unités Roberts et le 1 mai 1954, le taux des phosphatases était à 38 unités Roberts. Nous pouvons considérer ces taux comme moyens dans la cirrhose xanthomateuse.

Mais, malgré tous ces signes, cliniques et biologiques, qui évoquent une rétention biliaire, et qui souvent ont fait poser une indication chirurgicale, les constatations anatomiques et opératoires démontrent que l'arbre biliaire est conservé dans son intégrité absolue et que nul obstacle macroscopiquement visible ne vient entraver le libre écoulement de la bile. Les rares contrôles manométriques parfois accomplis sous contrôle radiologique (comme dans notre observation (voir page 63) sont venus confirmer cette notion actuellement universellement acquise.

Cependant, si ce syndrome pseudo-rétentionnel est l'une des marques de la maladie, le trait le plus caractéristique en est :

- l'augmentation du taux des *lipides totaux* ;
- l'augmentation du taux des *phospholipides* ;
- et surtout l'augmentation du taux du *cholestérol*, qui peut parfois être considérable.

Ce sont les signes biologiques cardinaux qui permettent, devant l'intégrité de l'arbre biliaire, de poser le diagnostic de cirrhose biliaire primitive xanthomateuse.

En effet, c'est le taux du *cholestérol* qui, le plus perturbé, est le plus suggestif : au lieu de 1.60 gr. à 1.90 gr./L. de cholestérol total, nous observons souvent des chiffres considérablement augmentés au moins à un moment de l'évolution. Le taux de 6 et 8 gr./L. est commun. Nous pouvons citer par exemple les observations de LAYANI où ce taux s'élevait à 13,41 gr./L. ; de FIESSINGER et MERKLEN : 5 gr./L. ; de FIESSINGER et ALBEAUX-FERNET : 8.212 gr. L. ; de GERMAIN et MARTY : 11,50 gr./L. ; de MAC MAHON et

THANNHAUSER : 14,60 gr./L. ; les quatre malades de CAROLI ont vu le taux de leur cholestérol s'échelonner entre 3,20 gr. et 11,25 gr./L. RICKETS enfin rapporte le chiffre de 15 gr./L., ce qui semble être le record établi. Cependant, le fait de ne pas trouver de chiffres aussi élevés ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic de cirrhose xanthomateuse. Il suffit de se rapporter à l'observation N° 2 de GIRAUD et CAZAL, où le taux du cholestérol n'était que de 1,98 gr. ; on peut penser que dans ce cas le taux du cholestérol a pu être plus élevé à un moment donné de l'évolution. Ce taux, en effet, est sujet à variations ; il semble même qu'il ait tendance à s'abaisser au cours de l'évolution ; en effet, notre malade, qui présentait un taux de 10 gr./L le 29 septembre 1953, a vu ce taux s'abaisser par la suite à 3 gr./L. le 4 mai 1954 (voir tableau n° 3, p. 63).

Le taux des *lipides totaux* est aussi perturbé dans le même sens, et on voit les chiffres qui normalement n'excèdent pas 6 à 7 gr./L. s'élever à des valeurs considérables : nous pouvons ainsi citer le malade de LAYANI, qui présentait une lipémie à 48 gr./L., et celle de FIESSINGER, dont le taux des lipides s'élevait à 26 et 35 gr./L. Nous rappelons que notre malade présentait un taux de 18,4 gr. de lipides par litre le 4 mai 1954.

Enfin, plus récemment, les auteurs, à la suite de MAC MAHON et THANNHAUSER, ont insisté sur le fait que le taux des *phospholipides* se trouvait lui-même augmenté dans les mêmes proportions. Ce fait, qui avait déjà été signalé en 1939 par LAYANI (7,8 gr./L. au lieu de 1,30 gr./L. comme normalement) a été retrouvé par EUSTERMAN et MONTGOMERY, qui notent un taux de 9,3 gr./L. pour un cholestérol à 7,69 gr./L. et par CAROLI : 22,10 gr. de phospholipides pour un taux de cholestérol à 11,25 gr. Ce même auteur a trouvé dans les autres cas qu'il a étudiés des chiffres s'échelonnant entre 2,76 gr. et 22,10 gr. (taux que nous avons déjà cité). Notre malade présentait d'ailleurs, le 16 juillet 1954, une phospholipémie à 3,20 gr. Ce chiffre, nettement pathologique, paraît cependant un peu faible par rapport aux

taux cités plus haut, mais nous devons remarquer qu'à cette époque, le taux du cholestérol s'était abaissé de 10 gr. à 3 gr./L. ; on peut donc penser que les phospholipides ont suivi la même évolution.

Enfin, un nouvel élément diagnostique intervient avec l'étude *électrophorétique* des *protéines* et surtout des *lipides* du sérum sanguin.

Le *protéinogramme* nous montre en général une courbe apparentée à celle des cirrhoses banales (d'après BENGT SWAHN) avec une diminution des albumines et une augmentation importante du sommet correspondant à la fraction des β et des γ globulines, et rend ainsi compte de l'inversion du rapport « sérine sur globuline ».

Mais l'étude *électrophorétique des lipides* est particulièrement intéressante. Nous nous référerons à une étude remarquablement précise de BENGT SWAHN : cette électrophorèse se fait sur bande de papier spécial (Arches 301), et la lecture, comme pour le protéinogramme, se fait par cellule photo-électrique, ce qui permet de dresser une courbe sur papier millimétrique.

D'après BENGT SWAHN, l'analyse du diagramme normal (fig. n° 1) montre différents sommets :

— Le premier sommet de la courbe occupe 25 à 30 % de l'aire du diagramme, et représente la composante des lipides la plus mobile ; ce sont les α_1 lipoprotéines. Comparé à un protéinogramme, ce sommet se trouve un peu en retrait du sommet des albumines.

— En regard des α_2 globulines, le lipidogramme montre un petit sommet, correspondant seulement à 1/10 de la surface totale des α_1 lipoprotéines : ce sont les α_2 lipoprotéines.

Le plus haut sommet, localisé en face des β globulines, occupe la moitié du diagramme et représente les β lipoprotéines.

Enfin, au « starting point », il existe un sommet non usuellement séparé distinctement des β lipoprotéines : ce

sommet représente un mélange de lipoprotéines et de composantes de lipides, migrant lentement, ou adsorbées rapidement par le papier filtre. La micro-analyse montre la prépondérance des graisses neutres dans leur composition.

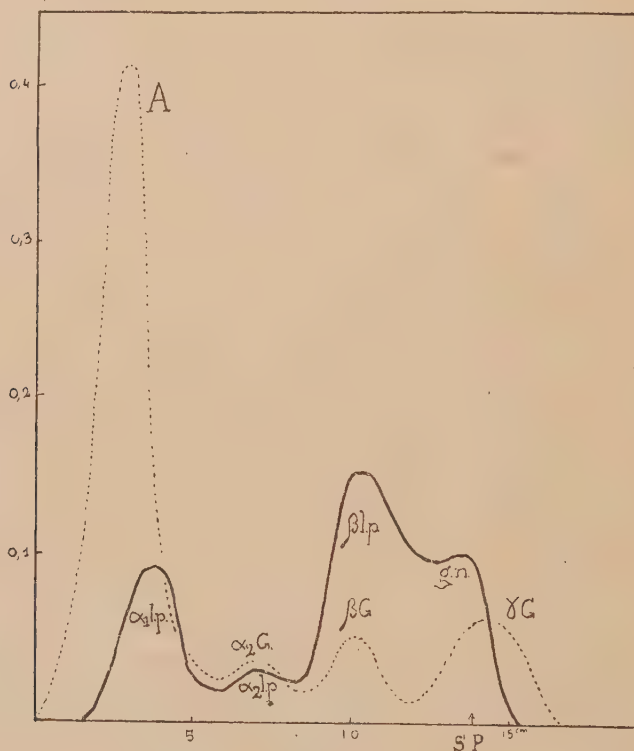


FIG. N° 1

S.P. : « Starting point ».

En pointillé : le protéinogramme

A : Sérum-albumines

α_2G : α_2 globulines

βG : β globulines

γG : γ globulines

En traits pleins :

le lipidogramme

α_1p : α_1 lipoprotéines

α_2p : α_2 lipoprotéines

βp : β lipoprotéines

g.n. : graisses neutres

Puis, BENG T SWAHN expose une étude de différents sérums pathologiques parmi lesquels, et c'est surtout ce qui nous a paru intéressant, il cite deux cas de xanthomatose familiale hypercholestérolémique, et trois cas de cirrhose

biliaire (sans en donner l'origine). Il nous paraît indiqué de rapprocher ces cas de notre étude, de citer les chiffres et de reproduire les courbes type, que BENTG SWAHN a établis. Pour ses deux cas de xanthomatose familiale hypercholestérolémique, BENTG SWAHN cite les chiffres suivants :

TABEAU N° 1

N°	Age	Sexe	Lip. tx (1)	C.T. (2)	Ph. L. (3)	Gr. ntres (4)	Pourcentage			Diagnostic
							C.T. (2)	P.L. (3)	G.N. (4)	
35	67	F.	16,30	5,01	3,93	4,90	31 %	24 %	30 %	Xanthomat. familiale
36	61	F.	17,80	5,47	4,93	4,60	31 %	28 %	26 %	Hypercholes- térémique

Nous laisserons parler ces chiffres et nous notons que l'électrophorèse montre une augmentation notable des β lipoprotéines. Les α_1 et les α_2 lipoprotéines sont très modérément abaissées, et le rapport α/β est lui-même abaissé (fig. n° 2).

Pour ses 3 cas de cirrhose biliaire, il note les chiffres suivants :

TABEAU N° 2

N°	Age	Sexe	Lip. tx (1)	C.T. (2)	Ph. L. (3)	Gr. ntres (4)	Pourcentage			Diagnostic
							C.T. (2)	P.L. (3)	G.N. (4)	
32		F.	15,00	2,10	5,25	7,18	14 %	35 %	18 %	Cirrhose biliaire
33		F.	10,40	2,00	2,45	5,05	19 %	24 %	48 %	
34		F.	13,80	4,42	4,50	4,27	25 %	33 %	31 %	

Nous ne commenterons pas ces chiffres. Le protéino-gramme montrait une très forte augmentation des γ globulines. Le lipidogramme mettait en valeur une augmen-

(1) Lipides totaux.

(2) Cholestérolémie.

(3) Phospho lipidémie.

(4) Graisses neutres.

tation très notable des β lipoprotéines et un abaissement important des α lipoprotéines (fig. n° 3).

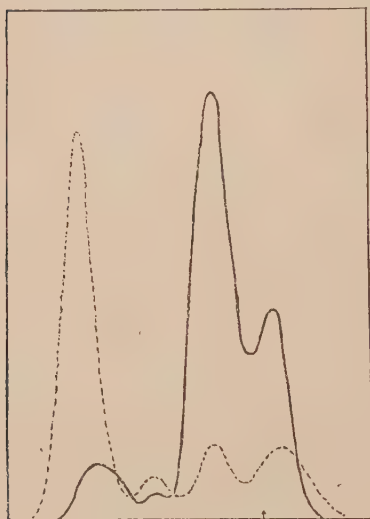


FIG. N° 2

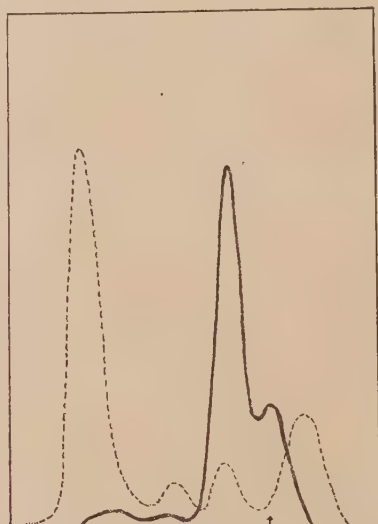


FIG. N° 3

KUNKEL et SLATTER, étudiant quelques cas de cirrhoses biliaires, ont, eux aussi, noté que « l' α pick » était à peine visible.

Nous rappelons que chez notre malade, nous avons trouvé un tracé électrophorétique des lipides très voisin de ceux des cirrhoses biliaires de BENGT SWAHN :

- disparition presque totale des α lipoprotéines ;
- nette augmentation des β lipoprotéines.

Nous pensons donc pouvoir admettre comme classique cette modification du lipidogramme dans la cirrhose xanthomateuse.

Le reste du bilan biologique ne semble donner que peu de renseignements :

— Le *taux des protéines* sanguines, ainsi que la valeur du rapport « sérine/globuline » semble sujet à de fortes variations : en effet, si J. VIVIER note une importante élé-

vation de ce rapport, qui monte à une valeur de 3,20, ainsi que FIESSINGER (R: S/G=4,2 pour un taux de sérum-albumines à 68 gr./L., et de globulines à 16 gr./L.), par contre les autres auteurs trouvent en général que ce rapport est inversé et notent souvent aussi une hyperprotéïnémie (CAROLI, RICKETS). Nous-mêmes avons trouvé un rapport S./G. toujours inversé, avec un taux de protéines totales évoluant entre 77,4 et 88,20, donc toujours sensiblement augmenté.

— L'hématogramme montre enfin souvent une légère anémie normochrome, avec une formule leucocytaire normale.

— ARHENS signale enfin que le taux de la vitamine A serait diminué.

III. — Contexte anatomo-pathologique.

Les lésions anatomo-pathologiques de la *cirrhose ictéroxanthomateuse*, assez particulières, sont peu différentes de celles de la maladie de Hanot, elles sont avant tout le reflet d'une cirrhose mésenchymateuse au stade initial.

Pour décrire celles-ci, nous nous rapporterons au remarquable travail de MAC MAHON qui, en 1949, est revenu sur la conception initiale de THANNHAUSER et MAGENDANTZ, concernant les précipitations xanthomateuses. Ces auteurs avaient cru en voir, en effet, dans la paroi même des canaux biliaires intra et extra-hépatiques et ils leur attribuaient le syndrome rétentionnel de l'affection.

Dans les quatre cas de cirrhose xanthomateuse qu'il rapporte, MAC MAHON a suivi l'évolution des lésions par des P.B. du foie successives et des biopsies nécropsiques, et il en a déduit que :

A. — AU DÉBUT :

1° Il n'y a pas dans les canaux biliaires de cellules xanthomateuses, cause éventuelle de cholostase.

2° A la place il y a une réaction inflammatoire chronique exsudative et proliférative, portant surtout sur les canaux de jonction (canaux de Hering) et sur les canaux biliaires terminaux interlobulaires (cholangioles).

3° Ces canaux interlobulaires, visibles à l'état normal, sont alors très difficiles à discerner, et dans de nombreux espaces portes, ils sont même invisibles. Par contre, les canaux de jonction, peu visibles à l'état normal, se montrent alors nombreux, allongés, ramifiés, tortueux. Quelques-uns, dilatés, sont pleins de bile ; d'autres, collabés et vides. Par place, de gros thrombi biliaires, reflet de la stase biliaire, distendent les canalicules intratrabéculaires et, à leur contact, on peut voir parfois quelques cellules parenchymateuses dégénérées.

4° Les espaces portes, plus larges et plus grands que normalement, sont infiltrés de tissus de granulation dans lequel on peut reconnaître des cellules inflammatoires, histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, soit disséminées, soit groupées en îlots (ce sont les nodules histiolymphocytaires ou lymphoconjonctifs des auteurs français). Ce tissu de granulation s'étendant à la périphérie du lobule, dans les fentes de Kiernan bloque les cholangioles, détruisant de nombreuses cellules parenchymateuses au contact et collabant de nombreux sinus.

5° Mis à part ce léger degré de dégénérescence cellulaire au voisinage des lésions mésenchymateuses, le reste du parenchyme est, à ce stade initial, remarquablement intact.

6° Dans tous les cas la structure du lobule est respectée, et la veine centrolobulaire est normalement connectée avec le parenchyme environnant.

B. — Mais à un STADE PLUS AVANCÉ, les constatations nécropsiques montrent que, la sclérose ayant fait son apparition, la structure du lobule est alors beaucoup plus remaniée :

1° Des espaces portes partent de larges trousseaux fibreux qui, s'étendant dans le parenchyme, le divisent en lobules irréguliers et inégaux.

2° La stase biliaire, alors beaucoup plus importante à ce stade, provoque l'infiltration biliaire des cellules parenchymateuses et des sinusoides, et on note la présence de thrombi dans les canalicules intratrabéculaires.

3° Les gros canaux biliaires sont collabés et vides, les cholangioles, invisibles et enrobés dans du tissu fibreux. Dans aucun de ceux-ci on ne peut mettre en évidence de xanthomes.

1° Les cellules de Kupffer, enfin, plus grosses que normalement, sont infiltrées de substances lipoïdiques et distendent les sinusoides, comprimant les trabécules à leur contact.

Les Auteurs français et aussi étrangers, tout en admettant dans l'ensemble la description de MAC MAHON, insistent sur des points particuliers :

LÉPER et VARAY (en 1946), GIRAUD et CAZAL (en 1947), en insistant sur la nature mésenchymateuse de l'affection, notent l'hyperplasie particulière des cellules de Kupffer (ainsi que FRÉHLICH en 1952, d'ailleurs), dès le début de l'affection, faisant ainsi bien ressortir le rôle du système réticulo-endothélial.

FRÉHLICH, ainsi que GIRAUD et CAZAL, notent la grande fréquence des thrombi biliaires intratrabéculaires.

CAROLI (en 1953) et LÉPER et VARAY notent la présence de nombreux pseudo-canalicules biliaires.

En fait, MAC MAHON conclut que la seule découverte histologique fondamentale est la réaction inflammatoire chronique des espaces portes. Cette réaction inflammatoire commence comme une *péricholangiolite chronique*, et s'étend dans la zone périphérique des lobules adjacents, entraînant comme toujours un « étouffement » et une dégénérescence des cellules hépatiques de voisinage avec formation de pseudo-canalicules biliaires. Tous les auteurs sont actuellement d'accord sur ce point et sur l'intégrité absolue de la voie biliaire principale.

EN RÉSUMÉ : *absence de cellules xanthomateuses* dans les parois des gros canaux biliaires ;

— *Péricholangiolite chronique*, étouffant les canaux de Héring ;

— *Infiltrats histiolympocytaires périportaux* ;

— *Sclérose mésoenchymateuse* extensive partant des espaces périlobulaires ;

Et image de *stase biliaire*,
tels sont les critères anatomopathologiques de l'affection.

CHAPITRE II

DIAGNOSTIC POSITIF

Tous ces signes décrits n'ont évidemment pas la même importance. Certains, très constants, sont indispensables au diagnostic de cirrhose ictéro-xanthomateuse ; l'absence d'autres, plus contingents et moins constants, ne permet pas d'écarter ce diagnostic.

En fait, la cirrhose ictéro-xanthomateuse se présente comme un *ictère chronique hépatomégalique et pseudo-rétentionnel*, d'évolution *lente et progressive, sans poussées* et *sans fièvre* en général (à l'encontre de la maladie de Hanot). Par la suite vient s'ajouter la note xanthomateuse caractéristique, ainsi que les perturbations du métabolisme des lipides.

En effet, les signes que l'on devra retrouver sont :

- *L'ictère* plus ou moins foncé, mais toujours présent.
- La décoloration des selles et la coloration des urines sont des signes plus contingents, sujets à variation.
- *L'hépatomégalie* toujours constatée. Elle est en général importante et progressive ; le foie est dur, lisse, indolore.
- *Le prurit* est fréquent ; des troubles digestifs sont aussi souvent observés ; nous pouvons de même mentionner des douleurs de type hépatique et vésiculaire ; cependant ces trois derniers signes ne sont ni absolument constants, ni, bien sûr, pathognomoniques.

Le contexte biologique doit aussi être retrouvé. C'est d'abord un syndrome pseudo-rétentionnel avec :

- phosphatasémie augmentée ;
- cholémie et cholestémie élevées ;

- tests de fonctionnement hépatique souvent normaux. C'est surtout la perturbation très importante du métabolisme des lipides avec un tracé électrophorétique semble-t-il caractéristique.

L'augmentation des *phosphatases alcalines* du sérum est le signe le plus constant de ce syndrome pseudo-rétentionnel.

- Si les chiffres de *cholémie* et de *cholestémie* semblent très généralement élevés, par contre la *négalivité* des *tests de fonctionnement hépatique* est discutée. En effet, si les tests de floculation (Hanger, Mac Lagan, Kunkel) sont normaux pour CATTAN, par contre FRÉHLICH et RICKETS prétendent le contraire. Nous savons qu'il existe des observations typiques de cirrhose xanthomateuse avec des tests de floculation normaux. Leur positivité indique peut-être que l'affection est déjà à un stade avancé.

Mais c'est surtout la *perturbation du métabolisme des lipides* qui est caractéristique. En effet, on trouve toujours :

- une forte *élévation* du taux des *lipides totaux* ;
- une nette *élévation* de la *phospholipidémie* ;

et une *augmentation* très nette aussi, et souvent même considérable, du taux du *cholestérol* (surtout au début, semble-t-il). Les variations du rapport « cholestérol total/cholestérol estérifié » sont plus discutées ;

— enfin, comme nous l'avons montré, le tracé *électrophorétique* des lipides est caractéristique. Celui des protéines confirme l'inversion du rapport sérine globuline que l'on trouve en général.

Dans le domaine biologique, le reste des examens a une valeur beaucoup plus contingente :

- La fibrinémie est parfois augmentée.
- Le taux de la vitamine « A » serait diminué.

La numération globulaire montre, enfin, une petite anémie normochrome, avec une formule habituellement normale.

Au stade initial, la *ponction-biopsie du foie* montre des lésions de *cirrhose mésentymateuse* pure, avec ilots lympho-conjonctifs dans les espaces portes, *péricholangiolite chronique*, et prolifération des cellules de Kuppfer. Le parenchyme est alors remarquablement intact. Par la suite, avec la sclérose mésentymateuse extensive et disséquante, apparaît une dégénérescence des cellules parenchymateuses. Ces lésions surviennent au contact de la sclérose. De même nous voyons apparaître des signes de stase biliaire : thrombi intratrabéculaires et intracanaux, infiltration biliaire des cellules parenchymateuses.

Enfin, et surtout, très tôt dans l'évolution de la maladie, vient se greffer le *syndrome cutané xanthomateux*. La constance de son observation en fait un des signes cardinaux ; mais il ne faut pas oublier que l'on peut le retrouver dans d'autres affections, et en particulier dans les maladies cholostatiques.

Ce qui individualise parfaitement le tableau de la cirrhose xanthomateuse est donc l'association des critères suivants :

1° Du point de vue clinique : tableau de cirrhose avec ictère, hépato et splénomégalie, et éruption xanthomateuse.

2° Biologiquement : aspect rétionnel de cet ictère, joint à une considérable augmentation du cholestérol et des phospholipides.

3° Enfin, dans les cas où l'exploration des voies biliaires a été pratiquée, absence d'obstacle sur celles-ci.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIF DIFFERENTIEL

En présence d'un tel tableau, il sera tout d'abord facile d'éliminer *une poussée ictérique au cours d'une cirrhose éthylique*. En dehors des antécédents, les tests biologiques sont ici bien différents et surtout il manque les perturbations des lipides et l'éruption xanthomateuse.

Il sera également aisé de rejeter le diagnostic d'*ictère hémolytique congénital ou acquis*. Si l'hépto-splénomégalie peut être dans ce cas identique, par contre les épreuves de laboratoire fourniront les critères habituels : fragilité globulaire attestée par les différentes épreuves classiques, présence d'hémolysine et d'agglutinines, anémie avec réticulocytose et érythroblastose, enfin augmentation de la bilirubinémie indirecte.

En fait, trois diagnostics seront surtout à discuter : *l'hépatite ictérigène à évolution prolongée, la cirrhose cholestatique et la maladie de Hanot*.

L'*hépatite ictérigène à évolution prolongée* posera surtout dans les premiers mois de l'installation de l'ictère un problème diagnostique difficile. Le mode de début de la cirrhose xanthomateuse peut être en effet celui d'une hépatite ictérigène avec ses manifestations de gastro-duodénite de début. Dans une observation de LÆPER et VARAY et de SPRUNG, l'ictère était ainsi apparu au cours d'un traitement anti-syphilitique. Dans une observation rapportée par CAROLI, le rôle de l'atophan ou d'un virus ictérigène pouvait se discuter.

L'allure clinique de la cirrhose xanthomateuse est très

particulière, mais on sait qu'une hépatosplénomégalie, même volumineuse, peut s'observer dans certaines hépatites ictériques particulièrement dans ces formes à rechutes décrites par CHABROL.

On connaît de même la possibilité sur le plan biologique d'un syndrome d'allure rétentionnelle, bien classique depuis le cas princeps de NOEL, CAROLI et PARAF. Cependant deux éléments sont bien particuliers à la cirrhose xanthomateuse : sur le plan clinique, l'existence de xanthomes cutanés ; sur le plan biologique, l'élévation habituelle et importante du cholestérol qui fait défaut dans les hépatites, sauf très rares exceptions (CAROLI).

La ponction-biopsie peut-elle, dans les cas douteux, apporter des arguments de certitude ? Il ne semble pas, et CATTAN en particulier souligne la ressemblance étroite entre les descriptions de MAC MAHON de la cirrhose xanthomateuse et celle de CAROLI à propos des hépatites ictériques : dans les deux cas en effet on peut retrouver des infiltrats inflammatoires périportaux enserrant la jonction de Hering et des signes de stase biliaire intrahépatique avec distension des capillicules biliaires. Ainsi ce ne sera parfois que l'évolution clinique qui départagera. Dans plusieurs observations rapportées dans la littérature, le diagnostic posé dans les premières semaines ou les premiers mois fut celui d'hépatite ictérique ou d'hépatite virale.

Le tableau clinique de la maladie de Hanot est également très voisin de celui de la cirrhose xanthomateuse : nous y trouvons le même ictère chronique avec hépatosplénomégalie. Cependant quelques éléments plaident forciement en faveur de la maladie de Hanot. La fièvre est le plus important : fièvre accompagnée de leucocytose sanguine évoluant par poussées, s'accompagnant d'une recrudescence de tous les signes cardinaux de la maladie. Or on sait que celle-ci manque, habituellement du moins, dans la cirrhose xanthomateuse. L'existence de polyadénopathie et d'hippocratisme digital représente éventuellement de petits signes en faveur du Hanot. La mélanodermie peut

se voir dans les deux affections ; elle est fréquente dans le Hanot, elle existe dans le cas rapporté par FIESSINGER sous l'appellation de « cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse ». Enfin là encore, l'éruption de xanthomes est très particulière à l'affection qui nous occupe.

Sur le plan biologique, la parenté entre les deux affections est très grande : on peut en effet observer dans l'une et l'autre, l'augmentation des phosphatases alcalines (celles-ci étant cependant plus élevées en général dans la cirrhose xanthomateuse), coexistant avec des tests d'atteinte cellulaire hépatique normaux ou subnormaux. Mais l'augmentation considérable du cholestérol et des phospholipides ne s'observe pas dans le Hanot. Enfin les données de la ponction-biopsie elle-même sont très voisines, et dans les deux affections il existe au début une atteinte mésenchymateuse primordiale, des infiltrats périportaux, à topographie souvent périeholangitique, et une intégrité absolue ou relative des cellules hépatiques. En définitive, tableau très voisin de ces deux affections, avec comme principale différence : dans la cirrhose xanthomateuse, l'absence de fièvre et d'évolution par ondes, la présence de xanthomes cutanés et l'importance bien plus grande des perturbations lipidiques. Il semble cependant s'agir d'affections très voisines, et des circonstances étiologiques identiques peuvent être notées à l'origine de chacune d'elles.

Cependant, sur le plan pratique, le diagnostic le plus important est celui des cirrhoses cholostatiques. Certes, il peut exister à l'origine de celles-ci des antécédents caractéristiques connus de longue date, accidents lithiasiques en particulier (observation de LEVRAT, BRETTE et BONNET). Mais toutes circonstances étiologiques peuvent parfois faire défaut. Cliniquement le tableau général est le même, avec son ictère chronique, son foie de consistance cirrhotique et souvent sa grosse rate. La fièvre, lorsqu'elle existe, pourra orienter vers une obstruction cholédocienne, mais elle pourra faire défaut ou être réduite à un fébricule. Il n'est pas jusqu'aux xanthomes cutanés qui peuvent s'observer :

soit sous la forme de xanthélasma, soit même d'éléments cutanés plus diffus.

Sur le plan biologique, nous avons déjà suffisamment insisté sur l'aspect rétionnel du bilan de la cirrhose xanthomateuse. Peut-on observer dans les cirrhoses cholestatiques une élévation importante du cholestérol et des lipides ? CAROLI en a rapporté quelques exemples au cours d'obstructions cancéreuses, calculeuses ou inflammatoires de la voie biliaire principale. Il n'en demeure pas moins que ces cas font figure d'exception et que l'existence d'une très forte hypercholestérolémie représente un argument de grand poids pour la cirrhose xanthomateuse. Dans les cas douteux, c'est en définitive l'exploration des voies biliaires qui seule permettra de trancher. De nombreux auteurs l'ont utilisée et nous-mêmes y avons eu recours dans notre observation, ne voulant pas laisser échapper à notre malade une chance de guérison définitive. C'est en général l'exploration chirurgicale qui a été ainsi utilisée, mais rares sont les observations faites avec le contrôle radiomanométrique qui permet une absolue certitude. Il en a été ainsi dans l'observation rapportée par CHABROL, et dans notre observation personnelle. Les techniques modernes d'exploration radiologique de la voie biliaire principale pourront-elles apporter leur secours ? Le fait est possible, mais non certain, car on connaît bien l'absence d'imprégnation vésiculaire, au cours des cirrhoses, du fait de l'atteinte fonctionnelle hépatique. La technique de ROYER de cholangiographie laparoscopique pourrait être intéressante ; elle a été utilisée par GILBERT-DREYFUS et Fred SIGUIER et a permis à ces auteurs d'affirmer l'intégrité des voies biliaires dans une observation très récemment publiée de cirrhose ictéro-pigmentaire sidéro-lipidique.

Nous signalerons enfin certaines formes très particulières de cirrhoses pigmentaires pouvant poser un problème diagnostique difficile. Tel fut le cas d'une cirrhose pigmentaire que viennent de rapporter les auteurs précédents,

cirrhose s'accompagnant de xanthélasma important et même de petits xanthomes cutanés, et d'une élévation importante du taux du cholestérol et des phospholipides. Rappelons les publications de CANTAROW, de EUSTERMAN et MORGOMERY rapportant des cas analogues.

Il existe donc indiscutablement des exemples d'association d'hémochromatose avec le syndrome lipidique habituel aux cirrhoses xanthomateuses.

CHAPITRE IV

ETIOPATHOGENIE

Deux grandes théories ont été proposées pour expliquer la cirrhose xanthomateuse. *La première incrimine une perturbation primitive du métabolisme des lipides, avec atteinte secondaire du foie. La seconde fait de l'affection une maladie hépatique ou hépatosplénique avec troubles consécutifs du métabolisme des lipides*

La première théorie ne nous retiendra guère. Soutenue par S.J. THANNHAUSER et MAGENDANTZ, et par LAYANI, elle ne comporte en sa faveur que l'observation restée unique de ce dernier auteur, dans laquelle on vit se succéder : d'abord un rhumatisme xanthomateux et secondairement une cirrhose xanthomateuse typique. Il a fort bien pu s'agir d'ailleurs d'une succession apparente, l'atteinte hépatique existant dès le début et ne se dévoilant que secondairement. Dans tous les cas l'hypothèse de THANNHAUSER d'une obstruction de la voie biliaire principale par des dépôts xanthomateux n'est plus actuellement soutenable avec les données autopsiques ou opératoires des observations récentes. Ces auteurs eux-mêmes l'ont d'ailleurs abandonnée dans leurs publications ultérieures.

L'atteinte primitive du foie ou du couple hépato-splénique est actuellement admise par tous. La localisation particulière et l'aspect des lésions expliquent fort bien l'aspect rétionnel de l'ictère, la longue intégrité des fonctions hépatiques, mais aussi l'évolution terminale possible en cirrhose veineuse.

Deux points restent cependant en discussion : l'étiologie précise de l'affection et le mécanisme des troubles lipidiques.

Certaines observations plaident en faveur d'une origine virale (CHABROL, CATTAN) ; dans un cas de CAROLI, cet auteur discute les rôles respectifs de l'hépatite d'inoculation et de l'intoxication par l'atophan. Cependant, dans la majorité des cas, toute donnée étiologique précise fait défaut. Nous noterons cependant que notre malade avait une sérologie spécifique très nettement positive, sans toutefois attacher à ce fait une très haute valeur. On pourra parfois soulever l'hypothèse d'atteinte virale, mais, en l'absence de donnée bactériologique précise, ceci restera une simple hypothèse. On a plutôt l'impression, d'ailleurs, que la cirrhose xanthomateuse représente un cadre aux étiologies multiples plutôt qu'une maladie définie d'origine univoque.

Quant à l'explication des troubles lipidiques, les auteurs s'accordent généralement à incriminer une « hyperhépatie » ou de façon général un hyperfonctionnement de l'ensemble du système réticulo-endothélial (THANNHAUSER et MAGENDANTZ, LAYANI, plus récemment, CATTAN. Ce dernier auteur incrimine deux facteurs conjoints : d'une part la stase biliaire, d'autre part l'hyperproduction du cholestérol). Cette théorie a du moins le mérite de fournir une explication de l'effet bienfaisant de la splénectomie, effet sur lequel CAROLI a justement insisté et qui ne peut s'expliquer par une action sur l'hypertension portale, celle-ci semblant ne pouvoir s'observer qu'à un stade tardif.

Doit-on pour terminer élever la cirrhose xanthomateuse au rang de maladie définie et nettement individualisée ? Notre conception personnelle serait la suivante : la cirrhose xanthomateuse représente un des tableaux cliniques que peuvent réaliser les cirrroses biliaires primitives. Dans le cadre général de ces dernières, il faut en effet opposer nettement les cirrroses cholostatiques et les cirrroses d'apparence primitive. Le tableau de la cirrhose xanthomateuse est suffisamment précis pour que dans notre cas

particulier nous ayons dès le début soulevé le diagnostic.

Certains ont voulu pourtant assimiler la cirrhose xanthomateuse à la maladie de Hanot. Certes, il existe entre les deux affections des parentés étroites : les lésions anatomopathologiques apparaissent vraiment voisines, sinon identiques ; l'aspect clinique est, lui aussi, peu différent, à ceci près qu'il manque habituellement les ondes évolutives si nettes du Hanot, et souvent la fièvre (encore que celle-ci existait dans notre cas). Cependant la cirrhose xanthomateuse diffère par ses troubles du métabolisme lipidique qui, sauf exception, ne s'observe pas dans le Hanot. Il y a là, surtout dans les formes nettes comportant non seulement ce syndrome humoral, mais aussi une xanthomatose cutanée, un aspect qui confère à la maladie une individualité tout de même assez précise. En l'absence de données étiologiques suffisamment nettes, il n'est pas possible actuellement de pousser plus avant le problème des relations entre ces deux affections. Il est intéressant de souligner d'ailleurs la possibilité pour l'une comme pour l'autre d'être un des modes évolutifs des hépatites à évolution cirrhogène.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Si l'aspect clinique et biologique de cette maladie semble maintenant bien connu, l'incidence thérapeutique ne semble encore pas définitivement fixée.

Deux méthodes s'affrontent : *le traitement médical, le traitement chirurgical.*

Il semble que les auteurs étrangers, repoussant le traitement chirurgical, soient plutôt en faveur d'un traitement médical, malgré son peu d'efficacité en général.

Un régime hypocholestérolémiant ne donne aucun résultat ; MAC MAHON et THANNHAUSER reconnaissent d'ailleurs que la valeur d'un tel régime, qui n'influence pas la production endogène du cholestérol, est limitée.

MAC CABE et THOMPSON ont observé une remarquable amélioration avec le régime de Kempner... mais amélioration très transitoire.

De nombreux médicaments furent employés sans qu'aucun n'ait fait ses preuves :

— Les facteurs lipotropes (choline, méthionine, inositol) n'ont aucun effet (CACHIN et HEURTEMATTE).

— Chez le malade de J. VIVIER, si la vagotonine resta inefficace, par contre, les extraits thyroïdiens semblent avoir amené une amélioration passagère : disparition des plaques xanthomateuses, baisse du taux des lipides totaux et du cholestérol. Mais, comme nous l'avons vu par ailleurs, la disparition des xanthomes, avec une baisse concomitante des taux des lipides et du cholestérol, s'observent fréquem-

ment à une période très avancée de la maladie ; or, étant observés à la phase terminale, en période d'hémorragies digestives, les faits retenus par J. VIVIER perdent de leur valeur. Les améliorations constatées après ce traitement thyroïdien ne permettent pas d'en attribuer à lui seul le bénéfice.

D'autres médicaments furent utilisés :

- La pénicilline ne donna aucun résultat (J. VIVIER).
- La cortisone provoque une hyperlipidémie, après avoir donné une baisse éphémère au début.
- ARHENS aurait observé des poussées d'ascite en employant l'A.C.T.H. ;
- La progestérone, employée par différents auteurs, ne donne rien ; la testostérone, guère mieux.

Par contre, les auteurs français, à la suite de LÉPER et VARAY, semblent volontiers préférer une thérapeutique chirurgicale. En effet, ils sont les premiers, en juin 1945, à faire pratiquer une *cholécystostomie* de dérivation qui permit :

1° De montrer que la voie biliaire principale était libre de tout obstacle (angiocholécystographie et radiomanométrie biliaire normales) ;

2° De pratiquer une biopsie per-opératoire.

Par la suite, la fistule biliaire s'étant tarie rapidement (11^e jour), la maladie évolua vers une aggravation rapide, et devant une splénomégalie progressive, ces auteurs firent pratiquer une *splénectomie*. A partir de ce moment, ils notent une très nette amélioration : ictère, hépatomégalie et asthénie régressent rapidement ; par contre, le prurit et la pigmentation persistent. Le taux du cholestérol, qui était à 8,57 gr./L., baisse à 1,60 gr. Le taux des lipides descend à 4,84 gr./L. à un moment de l'évolution.

Nous pouvons donc considérer ce cas comme une remarquable amélioration, presque une guérison (nous ne savons pas ce qu'est devenue la malade par la suite).

En 1949, GIRAUD et CAZAL rapportent deux cas de cirrhose xanthomateuse traités par splénectomie (l'une en 1947, l'autre en 1948). Sur les deux :

— L'une eut un effet spectaculaire, et quatre mois après l'intervention, la malade était en excellente santé, presque tous les signes ayant régressé ;

— par contre, l'autre, très mal supportée, amena un exilus rapide dans l'anasarque. Mais on avait pu cependant constater que subictère et prurit avaient eu le temps de disparaître complètement. L'examen anatomo-pathologique montra que les lésions hépatiques et spléniques étaient déjà très avancées.

Enfin, si ARHENS rapporte deux cas de cirrhose xanthomateuse traités par splénectomie sans succès, CAROLI, en 1953, rapporte deux autres cas plus probants :

— L'une de ses malades, qui ne présentait pas de splénomégalie, fut traitée par simple cholécystostomie de dérivation (en octobre 1951). Les suites furent bonnes et l'on vit rapidement l'ictère pâlir, le prurit disparaître, les selles se recolorer. Par contre, si le taux des lipides totaux et des phospholipides s'était abaissé, celui du cholestérol resta inchangé. Par la suite, le drain fut enlevé, et l'état de la malade revint ce qu'il était avant l'intervention.

— L'autre malade vit son ictère diminuer considérablement et son prurit disparaître à la suite d'une dérivation biliaire ; par contre, le taux du cholestérol restait à 8 gr./L. et celui des lipides totaux à 35 gr./L. Devant une splénomégalie persistante, CAROLI décide de lui faire enlever la rate. A partir de ce moment, le taux du cholestérol tombe à 4,50 gr./L. et celui des lipides totaux à 15 gr./L.

Mais, fait curieux, à chaque tentative d'obstruction de la sonde de cholécystostomie, la malade voyait son ictère et son prurit réapparaître. Revue deux ans plus tard, cette malade était toujours affectée d'une fistule biliaire permanente, malgré une bonne perméabilité de la voie biliaire principale et du sphincter d'Oddi.

Donc, en résumé, la thérapeutique chirurgicale, préconisée par les auteurs français, est la seule qui semble donner des résultats encourageants, de même qu'elle permet d'éliminer formellement la cholostase.

La splénectomie est indiquée formellement quand la rate est augmentée de volume. Mais quand il n'y a pas de splénomégalie, il semble qu'une simple dérivation biliaire externe apporte au moins aux malades une sédation de leur prurit et une diminution de leur ictère, tout illogique que cela puisse paraître, ainsi que le fait remarquer d'ailleurs CAROLI, puisque la voie biliaire principale est libre de tout obstacle. Ce même auteur pense qu'il faut alors faire jouer l'interruption du cycle entéro-rénal, qui surcharge la cellule hépatique déjà gênée par une mauvaise perméabilité au niveau des capillicules biliaires.

CHAPITRE VI

LE CAS CLINIQUE RAPPORTE

Le 25 septembre 1953, Mlle Ch... Marie, âgée de 52 ans, entrain dans le service hospitalier de M. le Professeur M. GIRARD. Elle était adressée par un médecin des environs pour « ictère durant depuis deux mois et résistant à la thérapeutique habituelle ».

Une surdi-mutité congénitale gêne considérablement l'interrogatoire de cette malade, qui doit s'effectuer par le truchement d'une de ses sœurs.

Dans ses antécédents familiaux nous n'avons rien de particulier à signaler sinon, aussi, une surdi-mutité congénitale chez une de ses nièces. Elle-même, célibataire, était placée depuis dix-huit ans dans des maisons bourgeoises où elle effectuait de petits travaux. Dans ses antécédents personnels nous n'avons rien relevé de particulier.

Mais, en janvier 1953, un ictère apparaît. C'est un ictère franc, d'aspect banal, accompagné d'arthralgies, de myalgies, et d'une température subfébrile à 38°. En l'espace de quatre semaines, cet ictère évolue vers une guérison apparente, mais il persiste cependant une légère pigmentation cholémique, et quelques troubles dyspeptiques.

Cependant, 6 mois plus tard, en juillet 1953, on voit apparaître :

— *Un prurit tenace* provoquant des lésions de grattage aux membres inférieurs, bientôt suivi d'un ictère de coloration assez pâle.

— Les *urines* sont foncées.

— Les *selles* sont décolorées.

— La malade se plaint de troubles digestifs à type de pesanteur et de ballonnement.

— Et surtout, on note en deux mois un amaigrissement de sept kilos (le poids passe de 54 kilos à 47 kilos).

Traitement (dycholium, hépacholine, chophytol) et régime n'ont aucune action, et cet échec thérapeutique motive son entrée dans le service.

A l'entrée :

Nous nous trouvons en présence d'une malade dont l'état général est peu altéré (elle travaillait encore à cette époque).

A l'examen on note :

- un ictère léger et diffus,
- les conjonctives sont jaune franc,
- importantes lésions de grattage aux M.I.,
- pas d'adénopathies,
- pas de xanthélasma,
- mais sur la paume des deux mains, on note la présence d'infiltrations xanthomateuses : ce sont des trainées blanc-jaunâtre, couleur « beurre frais » ; ces trainées, très légèrement saillantes et de consistance assez ferme, soulignent tous les plis de flexion et particulièrement les plis de flexion métacarpo-phalangiens (fig. n° 4, p. 51). De petits xanthomes, un peu plus disséminés, sont trouvés dans la région présternale haute. Ils ont les mêmes caractéristiques de couleur et d'aspect que ceux des paumes des mains (fig. n° 5, p. 51).

— Il n'y a aucun autre xanthome sur le reste du territoire cutanéomuqueux.

L'examen abdominal révèle :

— Une importante *hépatomégalie*, diffuse, prédominant au lobe droit ; le foie est dur, lisse, indolore ; il descend dans la F.I.D., débordant de 4 travers de doigts environ le rebord costal. Son bord inférieur est bien limité.

— Pas d'ascite ; pas de circulation collatérale.

— Pas d'œdème.

— La vésicule n'est pas perçue.

— La rate est perçue à bout de doigt, très externe.

Le reste de l'examen somatique est pauvre :

— T.A. à 15/7.

— Ni sucre, ni albumine.

— Pas de notion d'éthyle.

— Pas de signe du lacet.

— En dehors de cela, rien à signaler ni ce n'est un volumineux fibrome utérin.



FIG. N 4



FIG. N 5

— A l'entrée, le pouls était à 110 puls./minute ; la température à 37°5. Jusqu'au début du mois de décembre 1953, cette température sera nettement subfébrile, oscillant entre 37°5 et 38°5 le soir (maximum).

D'emblée on élimine une lésion néoplasique primitive ou métastatique. Le diagnostic d'ictère prolongé et cirrhogène est soulevé, ainsi que celui de cirrhose cholangitique ou cholostatique ; de même on pense à la maladie de Hanot, ainsi que, en raison des dépôts xanthomateux, à la cirrhose ictéro-xanthomateuse.

De nombreux examens de laboratoire sont alors pratiqués et donnent les résultats suivants (cf. tableau n° 3, p. 64) :

— Dans les urines : présence de pigments biliaires.

— Dans le sang, on note :

— Urée : 0,12 gr./l.

— Prothrombine : 120 %.

— Bilirubinémie : directe +.

totale : 12 U. V.d.B.

— La sérologie hépatique est nettement positive puisqu'on trouve : les tests de

Kunkel à 25 U.

Mac Lagan à 15 U.

Hanger très positif (++++).

— La numération globulaire indique :

4.200.000 globules rouges.

5.000 globules blancs.

La valeur globulaire est à 0,98 %.

— La formule leucocytaire est normale :

Polynucléaires 73 %

Lymphocytes 8 %

Moyens Mono. 16 %

Grands Mono. 3 %

} 27 %.

Dans le sérum on note :

— Protéines totales : 88,20 gr./L.

— Sérine : 36,10 gr./L.

— Globuline : 52,10 gr./L.

— Le rapport Sérine/Globuline est à 0,69 %.

— Une électrophorèse des protéines du sérum confirme ces chiffres. Elle montre en effet :

— Une chute des sérum-albumines.

- Une augmentation modérée des α globulines.
- Une élévation très importante des β et des γ globulines (fig. n° 6).

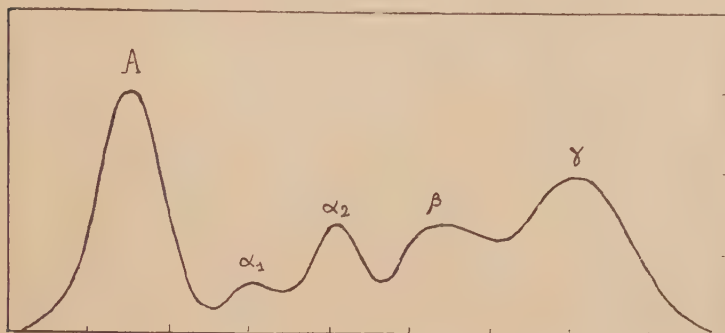


FIG. N° 6

Electrophorèse des protéines

Pourcentages :

A : Albumines	27,3
α_1 : α_1 Globulines	4,6
α_2 : α_2 Globulines	12,5
β : β Globulines	22,1
γ : γ Globulines	33,4

Des radiographies gastro-duodénales sont pratiquées : elles n'objectivent aucune lésion organique.

Enfin, nous notons, et c'est là le fait le plus important :

- Les phosphatases alcalines sont à 36 unités Robert.
- La cholestérolémie atteint 10 gr./L.

Mais on a la surprise de constater une sérologie spécifique très positive.

- Bordet-Wasserman ++.
- Kahn ++++.
- Meinike ++++++
- Test de Nelson +.

Une ponction-biopsie du foie est pratiquée le 3 octobre 1953, ainsi qu'un prélèvement biopsique cutané de la région présternale.

La réponse revient le 9 octobre 1953 :

« Ponction-biopsie du foie n° 1 (X. 6.275) - Docteur POTTON.

« L'aspect de la coupe est celui d'une cirrhose mésenchymateuse : sclérose assez étendue à prédominance périportale, mais avec hyperplasie du collagène intralobulaire formant un réticulum parfois épais qui détermine de petites logettes ou isole les cellules les unes des autres. Cette sclérose est inflammatoire et on peut parler de nodules lympho-plasmocytaires péri-portaux. Il existe en outre une réaction Kupfférienne nette, signant la réponse de système réticulo-endothélial, et de très discrets signes de rétention biliaire, avec micro-thrombi dans les capillicules intralobulaires. Les cellules hépatiques sont elles-mêmes assez souvent altérées, présentant une clarification granuleuse, et peut-être une surcharge lipidique, mais qui ne réalise pas la classique vacuole stéatosique.

« Une coloration spéciale des graisses après coupe à la congélation sera nécessaire et fera l'objet d'une réponse ultérieure.

« Quoi qu'il en soit, en l'absence de renseignements cliniques, on ferait volontiers le diagnostic de Maladie de Hanot.

« Réponses ultérieures pour les colorations spéciales :

« — La coloration par le *trichrome de Masson* objective de façon plus nette la topographie de la sclérose qui prédomine très nettement au niveau des espaces portes et des fentes de Kiernan, mais qui infiltre de façon importante l'intérieur des lobules parenchymateux, surtout dans leur zone périphérique.

« — La coloration de *Pearls* ne montre aucune rétention pigmentaire ferrique.

« La coupe à la congélation ne permet de déceler aucune surcharge graisseuse ; il n'existe donc aucune xanthomatose de la glande hépatique. »

« Prélèvement de peau région présternale (X. 6.180).

« Il existe une discrète infiltration, soit de cellules rondes, soit de cellules histiocytaires. Dans ces nodules histiocytaires il existe indiscutablement quelques cellules de grande taille, d'aspect macrophagique, l'une d'elles étant même multinucléée. Le protoplasme de ces cellules est granuleux, finement vacuolaire, et on peut admettre qu'il s'agit d'une surcharge lipodique, donc de cellules xanthomateuses. »

A cette époque, sels et pigments biliaires sont retrouvés à différentes reprises dans les urines.

Un traitement médical est alors tenté, on pratique :

1° D'une part :

— Pénicilline : une série de 20 millions d'unités au total à dose croissante au début ;

— Suivie de Terramycine : 1 gr. par jour/20 jours.

2° D'autre part, un traitement associé :

— Substances lipotropes ;

Vitamine " C " ;

— Extraits hépatiques, est également mis en œuvre à cette date.

Après cinq semaines de ce traitement :

— D'une part, la sérologie spécifique reste inchangée.

D'autre part, une nouvelle série d'exams de laboratoire pratiquée le 10 novembre 1953 montre que (cf. tableau n° 3, p. 63) :

— La prothrombine est à 109 %.

— Bilirubinémie :

— Directe — :

— Totale : 5 U. V.d.B.

— La sérologie hépatique est comparable :

— Kunkel à 23 U. ;

— Mac Lagan à 19 U. ;

— Hanger : très positif (++++).

— Protéines totales 77,4

— Sérines 26,7

— Globuline 50,7

— Rapport S./G. 0,52

— La température est restée ce qu'elle était, oscillant entre 37°5 et 38°5.

Le 19 novembre 1953, une nouvelle P.B.F. est pratiquée dont voici le compte rendu microscopique :

« Ponction-biopsie du foie n° 2 du 19 novembre 1953 (X. 7.145) - Docteur PORTON :

« Cette deuxième ponction est accablante pour les antibiotiques. En effet, non seulement les lésions de cirrhose mésenchymateuse ont évolué, mais la sclérose est infiniment plus inflammatoire que la précédente.

« On retrouve la sclérose diffuse périportale, et la sclérose parenchymateuse intercellulaire encore accentuée par rapport à la première P.B.F. Les lésions Kupfferiennes sont analogues, on retrouve aussi quelques thrombi biliaires, mais en tout petit nombre et de taille modérée.

« On a donc, histologiquement, l'impression d'une poussée inflammatoire assez intense, que l'on pourrait mettre sur le compte d'un virus ictérigène de rencontre, mais qui peut bien n'être que le signe d'une aggravation de la cirrhose mésenchymateuse elle-même. »

Cependant, dans la crainte d'avoir méconnu une gêne à l'évacuation biliaire, soit intrinsèque, soit extrinsèque, on décide de recourir à une intervention exploratrice et on transfère la malade dans le service du Professeur BERTRAND.

Le 1^{er} décembre 1953 : *Intervention*. — « Anesthésie générale circuit fermé. Laparotomie médiane sus-ombilicale. On découvre un gros foie, la vésicule est normale, sans calculs. Le cholédoque est normal. Tout le pédicule hépatique est recouvert de ganglions inflammatoires. Grosse rate non adhérente. Biopsie hépatique sur le bord antérieur du foie. Prélèvement d'un ganglion sur le bord antérieur du bassinnet de la vésicule. On décide de faire une radiomanométrie transvésiculaire (technique de Caroli). Ponction de la vésicule. Pas d'hypertension : l'équilibre s'établit à 15 cm. d'eau. On termine par une cholécystostomie pour permettre une exploration manométrique ultérieure de l'arbre biliaire dans de meilleures conditions. » (Docteurs GUILLEMIN et VIARD.)

Les suites sont simples.

Le résultat de ces biopsies peropératoires revient le 11 décembre 1953 :

« Biopsie hépatique (voir fig. n° 7, page 57) (X. 7.656) - Docteur POTTON.

« Capsule de Glisson normale, dense, non inflammatoire.

« Aspect typique de cirrhose mésenchymateuse, avec sclérose périlobulaire grêle, très infiltrée de cellules inflammatoires : lymphocytes, plasmocytes, histiocytes. Cette infiltration scléro-inflammatoire prédomine dans les espaces de Kiernan et les espaces péri-lobulaires mais envahit également le parenchyme lobulaire sous forme de travées grêles, allant jusqu'à la veine centrolobulaire. Il existe d'assez nombreux



FIG. N° 7

Nous n'avons reproduit que cette seule microphotographie qui groupe en un seul cliché la majorité des aspects anatomo-pathologiques de l'affection ;

En A : Nodules lymphoïdes ;

En B : Espace porte scléreux avec dilatation vasculaire et canalicules hyperplasiques et vides ;

En C : Nombreux thrombi biliaires intralobulaires ;

En D : Sclérose des fentes de Kiernan, pénétrant à l'intérieur du parenchyme lobulaire.



FIG. N° 8

nodules inflammatoires volumineux d'aspect lymphoïde caractéristique de la maladie de Hanot.

« Le parenchyme présente, outre une fine sclérose intercellulaire, une atrophie marquée des cellules hépatiques, qui rendents béants les capillaires sinusoides. Les cellules de Kupffer sont notablement hypertrophiées. Il existe en outre un certain nombre de thrombi biliaires à l'intérieur des lobules, mais tous les canaux biliaires sont libres et non altérés. Une coloration par le *trichrome de Masson* confirme entièrement la sclérose intercellulaire du type mésenchymateux.

« Le prélèvement peropératoire d'un ganglion du pédicule hépatique montre une atrophie avec sclérose de remplacement : aspect d'involution banale. »

En conclusion : Le fragment opératoire ne fait que confirmer la cirrhose mésenchymateuse du type cirrhose de micron.

Le 16 décembre 1953 cette radiomanométrie est pratiquée avec contrôle radiologique (cf. fig. n° 8). Le cliché objective l'intégrité de la voie biliaire principale.

— La vésicule se remplit normalement.

— A 23 de tension elle commence sa vidange et la tension s'équilibre ensuite à 18.

— Remplissage de la voie biliaire principale.

— La tension remonte, et à 28 le passage duodénal se fait ; au bout de quelques minutes la tension s'équilibre à 23 cm. d'eau : donc il n'y a pas d'obstacle sur la voie biliaire, on ne peut relever qu'une certaine hypertonie.

La malade réintègre alors le service du Professeur Marcel GIRARD le 16 janvier 1954. A cette date une nouvelle série d'examens de laboratoire est pratiquée. On trouve alors (cf. tableau 3) :

— Urée : 0,24 gr./L.

— Prothrombine 114 %.

— Bilirubinémie :

— Directe : +.

— Totale : 13 U. V.d.B.

— Sérologie hépatique :

— K. : 26 U.

— M.L. : 25 U.

— H. : +++

- Sérologie spécifique toujours positive.
- Test de Nelson : positif.
- Fibrinogène : 10,20 gr./L.
- Phosphatases alcalines : 36,4 U. Robert.
- Lipémie : 12,50 gr./L.
- Cholestérol : 4,50 gr./L.
- Protéines totales : 78,2 gr./L. :

— Sérine : 30,2 gr./L. } S./G. : 0,6.
— Globuline : 48 gr./L. }

— Résistance globulaire normale.

— Tests d'hémolyse négatifs.

— Fer sérique 124 γ .

— On fait alors pratiquer une électrophorèse des protéines. Le protéinogramme indique « une très nette augmentation des γ globulines du type habituel noté dans les cirrhoses » (service de M. le Professeur CROIZAT). (Cf. figure n° 9.)

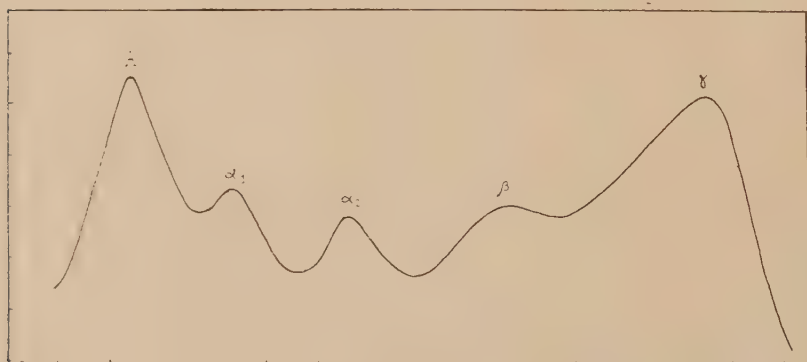


FIG. N° 9

Electrophorèse des protéines
du 19 janvier 1954.

Nous avons par contre la surprise de constater que la température, qui auparavant oscillait entre 37°5 et 38°5 tombe à 37°, de suite après l'intervention et s'y maintient 3 semaines environ, le temps du drainage biliaire. Par la suite la courbe thermique remonte légèrement (37°5 à 37°8 le soir) mais atteint rarement 38° ne dépassant ce chiffre qu'une seule fois (39°5) à l'occasion d'un épisode bronchitique, semble-t-il.

La malade quitte alors le service pour une maison de convalescence et revient au mois d'avril 1954 pour un nouveau bilan général.

L'état clinique de la malade est absolument identique et tous les signes précédemment décrits sont retrouvés. Seule l'hépatomégalie semble avoir un peu augmenté. Par contre, l'état général de la malade, loin de s'être aggravé, semble même amélioré.

Le 4 mai 1954 un nouveau bilan biologique est alors pratiqué, il donne les résultats suivants :

- Urée : 0.18 gr./L.
- Glycémie : 0,97 gr./L.
- Prothrombine : 114 %.
- Bilirubinémie :
 - Directe : + ;
 - Totale : 12 U. V.d.B.
- Sérologie hépatique :
 - K. : 23,5 U ;
 - M.L. : 20,8 U. ;
 - H : ++.
- Phosphatases alcalines : 38 U. Roberts.
- Cholestérol : 3 gr./L.
- Protéines totales : 79,50 gr./L. :
 - Albumines : 29,70 ;
 - Globulines : 49,80 ;
 S./G. : 0,596.

Un nouveau traitement à visée spécifique est alors encore mis en œuvre :

- 6 injections de cyanure de mercure (une par jour) ;
- 15 millions d'unités de pénicilline à doses croissantes.

Le 16 juin 1954, on fait alors pratiquer une nouvelle électrophorèse des protéines qui donne à peu près les mêmes résultats : très nette augmentation des γ globulines. Diminution du sommet des albumines (fig. n° 10, p. ?). L'intégration de la courbe donne d'ailleurs les chiffres suivants :

— Protéines :		
Albumines	34,8	%
Globulines α_1	5,8	} 65,1
Globulines α_2	9,5	
Globulines β	17	
Globulines γ	32,8	

Soit : S./G. : 0,534.

On complète cet examen par une électrophorèse des lipides : le lipidogramme indique (fig. n° 10) :

« — Que la fraction des α lipoprotéines est presque disparue ;

« — Et que la fraction des β lipoprotéines est apparemment très élevée, autant que la méthode permette d'en juger. »

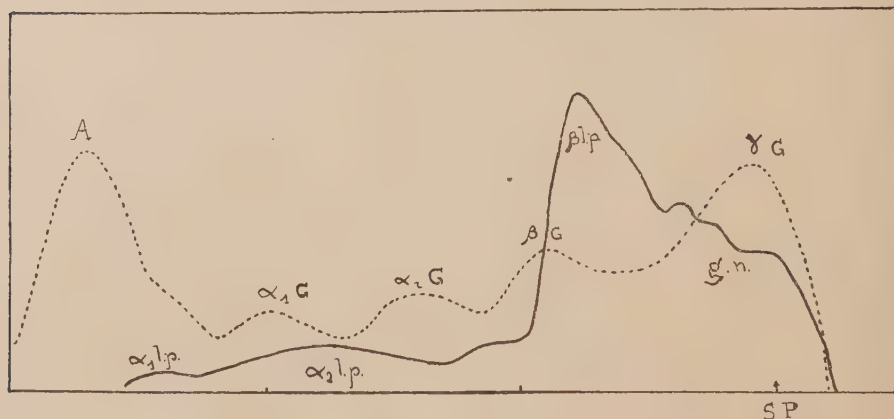


FIG. N° 10

En pointillé : le protéinogramme

En traits pleins :

A : Sérum albumines

le lipidogramme

α_1 G : α_1 globulines

α_1 l.p. : α_1 lipoprotéines

α_2 G : α_2 globulines

α_2 l.p. : α_2 lipoprotéines

β G : β globulines

β l.p. : β lipoprotéines

γ G : γ globulines

g.n. : graisses neutres

Le 17 juillet 1954, on fait pratiquer un dosage des lipides totaux et des phospholipides qui donne les chiffres suivants :

— Lipides totaux : 18,4 gr./l.

— Phospholipides : 3,20 gr./l.

A cette époque, la courbe thermique était redevenue à peu près ce qu'elle était au début de l'hospitalisation : la température oscille entre 37°5 et 38°5.

La malade, dont l'état général reste inchangé, quitte alors définitivement le service à la fin du mois de juillet.

TABLEAU N° 3

	30-9-53	10-11-53	16-1-54	4-3-54	17-7-54
URINES :					
Pigm. bil. . .	++	++			
Sels biliaires	0	++			
Sucre	0				
Alb.	0				
SANG :					
Urée	0,12 ?		0,24	0,18	
Prothromb. .	120 %	109 %	114 %	111	
Bilir. directe	+	+			
Total . . .	12 U.V. d. B.	5 U.V. d. B.	13 U.V. d. B.	12 U.V. d. B.	
Fibrinogène.			10,20		
Lipémie . . .			12,50		18,4
Phosphatase.	36 U.R.	31 U.R.	34 U.R.	38 U.R.	
Cholestérol .	10 gr./l.	4,90	4,50	3 gr.	
Phospholip..					3,20
Protéines tot	88,20	77,4	78,2	79,50	
Alb.	36,10	26,7	30	29,70	
Glob.	52,10	50,7	48,2	39,80	
S/G.	0,69	0,52	0,6	0,596	
Electrophor. des prot. :					
Alb. . .	27,3			34,8	
Glob. α^1	4,6			5,8	
Glob. α^2	12,5			9,5	
Glob. β	22,1			17	65,1
Glob. γ	33,4			32,8	
Sérologie hépatique :					
Kunkel . . .	25 U.	23	26 U.	23,5 U.	
Mac Lagan .	15 U.	19	25 U.	20,8 U.	
Hanger . . .	++++	++++	+++	++	
Sérologie spécifique :					
Bordet-Wass.	+++				
Kahn	++++		+++		
Meinike . . .	+++				
Nelson . . .	+		+		
Poids	47 kg	45 kg	40,600	41 kg	42,100

CHAPITRE VII

COMMENTAIRES

Après ce rappel général sur la cirrhose ictéro-xanthomateuse, nous voulons souligner à propos de notre observation quelques points particuliers.

1° *Sur le plan étiologique* : nous devons relever la notion d'une spécificité, avec Bordet-Wasserman positif et test de Nelson positif. On sait la possibilité de réactions sérologiques spécifiques positives au cours de certains ictères et affections hépatospléniques. Mais ici la positivité de la réaction de Nelson permet d'incriminer à coup sûr la syphilis. Le rôle de la spécificité a connu des alternatives de faveur et de disgrâce au cours de nombreuses maladies à travers les âges et spécialement à propos de toutes les cirrhoses (qu'il s'agisse de cirrhose éthylique de type Laennec, qu'il s'agisse de maladie de Hanot ou de certaines cirrhoses de Banti). Actuellement ce rôle paraît beaucoup plus minime qu'autrefois dans ces différentes étiologies et on le considère plutôt comme un facteur secondaire et d'appoint. Cependant, dans notre observation, nous ne pouvons passer ce facteur sous silence.

2° *Sur le plan clinique*, nous avons une observation typique : ictère au long cours, hépatomégalie de consistance cirrhotique, grosse rate et xanthomatose cutanée. Cependant, nous avons pu noter que l'évolution ne fut pas apyrétique, comme il est classique de le noter. Avant l'intervention, la température évoluait aux alentours de 38°. Après celle-ci, la fièvre tomba un certain temps, mais,

six mois plus tard, la courbe thermique était redevenue ce qu'elle était au début.

3° Par contre, *sur le plan biologique*, nous avons fait quelques constatations tout à fait anormales par certains points (si l'on s'en tient à la description maintenant classique de CATTAN). Certes, nous avons vu une perturbation importante du métabolisme des lipides et une phosphatémie augmentée comme il est classique de le voir ; mais les autres tests hépatiques étaient identiques à ceux que l'on observe dans les cirrhoses banales : réactions de flocculation positives, hyposérinémie, hyperglobulinémie, rapport sérine/globuline inversé. Comment expliquer ces anomalies ? Etions-nous en présence d'une cirrhose à évolution rapide, comme nous le montraient les ponctions-biopsies du foie successives qui objectivaient une extension très importante des lésions inflammatoires et de la sclérose ? Ou bien faut-il considérer ces faits comme normaux, ainsi que l'admettent certains auteurs, et en particulier FRÉHLICH, W. RICKETZ et KIRSNER ?

4° *Sur le plan nosologique*, elle apporte une nouvelle contribution à la notion maintenant indiscutée de l'intégrité de la voie biliaire principale, puisque c'est un des rares cas opérés sous contrôle radiologique.

5° *Sur le plan thérapeutique*, nous avons regretté de ne pas avoir fait pratiquer une splénectomie. Nous n'avons pas eu l'impression que la cholécystostomie, suivie pendant près de trois semaines par un drainage biliaire ramenant entre 200 et 650 cc. de bile par jour, ait amené une amélioration spectaculaire. Cependant nous avons vu à partir de cette période une baisse notable du taux de cholestérol et surtout une chute thermique très nette : pendant toute la durée du drainage biliaire, la température s'est maintenue à 37°. Par la suite, elle remonte légèrement pour atteindre 37°5-37°8, très rarement 38°. Enfin nous avons eu l'impression d'une amélioration de l'état général, la malade paraissant plus dynamique. Mais ce dernier fait

est difficile à interpréter en raison de sa surdi-mutité congénitale.

6°. *Quant aux traitements médicaux* entrepris, nous avons noté :

1) L'échec total de la pénicilline et de la terramycine ;

2) Lobamine, méthionine, acide panthoténique, vitamine B12, vitamine C, vitamine K, extraits hépatiques concentrés administrés ensemble ou séparément par cures successives ne semblent pas avoir apporté une amélioration notable ;

3) Un traitement hépariné à dose discontinue (deux par semaine) ayant pour but d'agir sur le trouble du métabolisme des lipides a été institué lors du dernier séjour de la malade, mais il ne fut pas poursuivi assez longtemps pour se faire une opinion valable sur ses résultats.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons rapporté un cas de cirrhose ictéro-xanthomateuse chez une malade de 52 ans.

II. — Cette affection, qui entre dans le cadre nosologique des cirrhoses biliaires d'apparence primitives, peut être considérée comme constituant une entité morbide bien déterminée, et est définie par un ensemble de critères :

A. — *Cliniques* : Ictère au long cours (avec prurit, décoloration des selles et coloration des urines), hépato et splénomégalie, xanthomatose cutanée et muqueuse, et, dans les cas les plus démonstratifs, preuve opératoire de l'absence d'obstacles sur la voie biliaire principale.

B. — *Biologique*, surtout caractérisé par :

1° Le taux de la cholémie, de la cholestémie et de la phosphatasémie, reflet de la stase biliaire ;

2° Le taux de la cholestérolémie, à 10 gr./L. et plus même parfois ;

3° Le taux des phospholipides sanguins, qui suit la même évolution ;

4° Les renseignements apportés par l'électrophorèse des protéines plasmatiques, qui montre une diminution des albumines et une augmentation des β et des γ globulines ;

5° Le lipidogramme électrophorétique montre une diminution notable des α_1 et des α_2 lipoprotéines, avec une augmentation très importante des β lipoprotéines. La teneur des graisses neutres est aussi assez importante.

C. — Enfin *anatomo-pathologique*, les renseignements fournis par l'histologie sont d'une importance primordiale. Les lésions sont essentiellement représentées au niveau du foie par :

- une péricholangiolyte chronique ;
- des infiltrats histiolympocytaires périportaux ;
- une sclérose mésenchymateuse extensive ;
- des images de stase biliaire ;
- enfin absence de cellules xanthomateuses dans les parois des gros canaux biliaires.

III. — L'étiologie exacte de l'affection est inconnue dans la plupart des cas. Cependant certains auteurs, dans des publications récentes, ont soulevé l'hypothèse de l'origine virale de la maladie, et en feraient une lésion séquellaire particulière d'une hépatite à virus, épidémique ou d'inoculation.

IV. — Au point de vue pathogénique, la théorie qui faisait de cette affection la résultante d'une perturbation primitive du métabolisme des lipides, avec atteinte secondaire du foie, est actuellement abandonnée. A elle s'est substituée une seconde théorie qui fait de l'affection une maladie hépatique ou hépatosplénique avec troubles consécutifs du métabolisme des lipides.

V. — Enfin les travaux de LÉPER et VARAY nous ont montré que le seul espoir thérapeutique encourageant devant ce syndrome chronique était la splénectomie.

Vu :

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Le Président de la Thèse,
M. LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Novembre 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ADDISON T. and GULL W. — On a certain affection of the skin, vitiligoïdea (a) plana, (b) tuberosa. With remarks. *Guy's Hosp. Rep.*, 1851, 7, p. 265.
- ALBOT G. et BROUET G. — La maladie de Hanot. *Revue du Foie*, 1942, 1, p. 19.
- AHRENS H.-E. et KUNKEL H.-G. — Relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, p. 1565.
- AHRENS E.-H., KUNKEL H.-G. and coll. — Primary biliary cirrhosis. *Médecine*, 1950, 29, p. 299.
- ARMENGAU P. — Cirrhose biliaire xanthomateuse avec imperfection des voies biliaires. *Thèse médecine*, Toulouse, 1939.
- BALZER F. — Sur l'étiologie des xanthomes. *Arch. de Phys. Norm. et Path.*, 1884, 4, p. 65.
- BERGERET A., AUREOUD R. et CAROLI J. — La splénectomie dans les cirrhoses du foie. *Revue de Chirurgie*, 1934, 53, p. 111.
- BOULET P., SERRE H. et MIROUZE J. — Syndrome de décalcification rachidienne au cours d'une cirrhose xanthomateuse. *Montpellier Méd.*, nov. 1948.
- BUERGER M. — Klinik der Lipidosen. *Thérap. d. Genenw.*, 1935, 76, p. 437.
- BURGER et GRUTZ. — Ueber hepatosplenomegale Lipoïdose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1932, 166, p. 532.
- CACHIN M. et HEURTEMATTE J. — Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas. *Rev. du Praticien*, 1954, 4, p. 1.069.
- CANTAROW A. and HUCKER C.-J. — Biliary stasis and decompression. Review of recent contribution. *Internat. Clin.*, 1938, 1, p. 272.
- CAROLI J. et CACHIN M. — Les hépaties septiques lentes. *Paris Médical*, 1948, 38, p. 245.
- CAROLI J. et ETÉVÉ J. — Les cirrhoses cholostatiques de l'adulte. *Rev. Intern. d'Hépat.*, 1952, 2, p. 305.

- CAROLI J., PARAF A. et CHARBONNIER. — Considérations sur le syndrome biologique et le traitement de la cirrhose xanthomateuse. *Revue Intern. d'Hépat.*, 1953, 3, p. 129.
- CAROLI J., PARAF A. et ETÉVÉ J. — Etude histopathologique de la rétention biliaire. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, janvier 1950 et *Sem. des Hôp. de Paris*, 1950, 26, p. 772.
- CATTAN R. — La cirrhose xanthomateuse et ses parentes morbides. *Presse Médicale*, 1952, 60, p. 1.319.
- CATTAN R., FRUMUSAN P. et COUSIN R. — Maladie de Hanot et Pénicilline. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1949, 25, p. 1.713 et *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mars 1949.
- CATTAN R., FRUMUSAN P. et VIVIER J. — La cirrhose xanthomateuse. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1950, 66, p. 1.013.
- CAZAL P. — La ponction-biopsie du foie. *Revue du foie*, 1949, 8, p. 85 et *Presse Médicale*, 1949, 57, p. 480.
- CHABROL E. — Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus ? *Rev. du Praticien*, 1954, 4, p. 1.089.
- CHABROL E. et CACHIN H. — Les lendemains de la splénectomie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mars 1934, 50, p. 507.
- CHABROL E. et FALLOT P. — L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de Hanot ? *Sem. des Hôp. de Paris*, 1948, 24, p. 1.227.
- CHVOSTECK F. — Xanthelasma und Ikterus. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1911, 73, p. 479 et *Wien. Klin. Wchnschr.*, 1910, 22, p. 1.630.
- COMFORT M.-W., SHEPARD V.-D. and SNEL A.-M. — Xanthomatous biliary cirrhosis ; report of case. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 1941, 16, p. 374.
- COPPO M. et CAROLI J. — Splenectomy in cirrosi ipertrofica anitteria splenomegalica. *Policlinico*, 1935, 42, p. 1.123.
- DAUPHINEE J.-A. and SINCLAIR J.-C. — Primary biliary cirrhosis. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1949, 61, p. 1.
- DEMEULENAERE L. — Les cirrhoses cholestatiques expérimentales. *Rev. Internat. d'Hépat.*, 1952, 2, p. 277.
- DEUTCH. E. and MAC MAHON H.-E. — Epidemic hepatitis. *Gastro-Enterology*, 1947, 8, p. 311.
- DYKE S.-C. — Hypercholesterolemic splenomegaly. *J. Path. and Bacteriology*, 1928, 31, p. 173.
- ENGELBERG H. and NEWMAN B.-A. — Xanthomatosis : a cause of coronary artery disease in young adults. *J. Am. Med. Ass.*, 1943, 122, p. 1.167.

- EPSTEIN E. and GREENSPAN E.-B. — Clinical significance of cholesterol partition of blood plasma in hepatic and biliary diseases. *Arch. of Intern. Med.*, 1936, 58, p. 860.
- EUSTERMANN G.-B. and MONTGOMMERY H. — Disorder of the liver and extrahepatic ducts associated with cutaneous xanthomas and hyperlipemia. *Gastro-Enterology*, 1944, 3, p. 275.
- FAGGE C.-H. — Two cases of viligoïdeas associated with chronic jaundice and enlargement of the liver. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1867-68, 19, p. 434.
- FAGGE C.-H. — General xanthelasma or vitiligoïdeas. *Trans. Path. Soc. London*, 1872, 24, p. 242.
- FIESSINGER N., ALBEAUX-FERNET M. et LœPER J. — Dyslipodose cutanée et ictère. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, févr. 1944, p. 64.
- FIESSINGER N., ALBOT G. et OLIVIER H. — Syndrome de Hanot et cirrhoses biliaires. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, nov. 1929, p. 1.318.
- FIESSINGER N. et MERKLEN. — Cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, 55, p. 508 et *Paris Médical*, 1939, 1, p. 419.
- FRœHLICH A.-L. — Les xanthomatoses. *Acta Méd. Belg.*, 1951.
- FRœHLICH A.-L. — Cirrhose biliaire primitive avec xanthomes. *Acta Gastro-Enter. Belg.*, 1952.
- FRœHLICH A.-L. et BUISSENS N. — Les xanthomes hépatiques. *Rev. Intern. d'Hépat.*, 1952, 2, p. 879 et *Acta Gastro-Enter. Belg.*, 1953, 15, p. 724.
- FUTCHER T.-B. — Xanthelasma and chronic jaundice. *Am. J. Med. Sc.*, 1905, 130, p. 939.
- GERHARDT M.-L. — Xanthomatous biliary cirrhosis lipid level receiving inositol. *Arch. Int. Med.*, 1947, 26.
- GERMAIN A. et MARTY J. — Cirrhose hypertrophique métabolique avec trouble important du métabolisme lipidique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, juin 1948, p. 614.
- GIBSON W.-R. and ROBERTSON H.-E. — So-called Biliary cirrhosis. *Arch. Path.*, 1939, 28, p. 37.
- GILBERT DREYFUS, SIGUIER F., ZARA M. et LAGRUE G. — Cirrhose ictéro-pigmentaire sidéro-lipidique. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1954 (oct.), p. 3.541.
- GIRAUD G. et CAZAL P. — Cirrhoses biliaires et maladie de Hanot. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1947, 23, p. 2.407.
- GIRAUD G. et CAZAL P. — La cirrhose xanthomateuse. *Rev. du Foie*, 1949, 8, p. 19.

- GIRARD M., PLAUCHU M. et LOISY Cl. — Les cirrhoses. Essai de classification. *J. de Méd. de Lyon* du 5 févr. 1953.
- GOODMAN M., SHUMAN H. and GOODMAN S. — Idiopathic lipemia with secondary xanthomatosis hepatosplenomegaly and lipemic retinalis. *J. Pediatr.*, 1940, 16, p. 596.
- HARDAWAY W.-A. — Disappearance of extensive xanthoma eruption. *J. Cutan. and Genito-Urin. Diseases*, 1890, 8, p. 21.
- HAUFFBAUER F.-W., EVANS G.-T. and WATSON C.-J. — Cirrhosis of the liver presenting the clinical feature of xanthomatous biliary cirrhosis but with confirmation of autopsy. *Med. Clin. N. Am.*, 1945, 29, p. 1.054.
- HAUFFBAUER F.-W., EVANS G.-T. and WATSON C.-J. — The problem of prolonged hepatitis with particular reference to cholangiolitic type and to développement of cholangiolitic cirrhosis of the liver. *Am. Int. Med.*, 1946, 25, p. 195.
- HERBERT P.-K. — Case of juvenile xanthomatosis with enlarged liver and spleen and greatly increased plasma lipoids. *Arch. Dis. Child.*, 1943, 18, p. 41.
- HOLT L.-E., AYLWARD F.-X. and TIMBRES H.-G. — Idiopathic familial Hyperlipemia. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1939, 64, p. 279. — Familial hyperlipemia of indetermined origin. *J. Clin. Invest.*, 1936, 15, p. 451.
- HUTCHINSON J., SANGSTER A. and CROCKER M.-P. — Report of case of xanthoma multiplex. *Trans. Path. Soc. London*, 1881, 33, p. 376.
- KOWALEWSKI K. et FRANKEN. — Un cas d'hépatite avec forte hypercholestérolémie et hyperlipidémie. *Acta Gastroenterologica Belg.*, 1949, 12, p. 61.
- LAYANI F. — Le rhumatisme chronique déformant xanthomateux. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, 55, p. 343.
- LAYANI, LAUDAT et ASTRUC. — Un cas de maladie xanthomateuse. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, 55, p. 355.
- LEREBoullet P. — Les cirrhoses biliaires. *Thèse*, Paris, 1902.
- LESTRADET. M. — Modifications des conceptions concernant la cirrhose biliaire xanthomateuse. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 7.035, C.D., 2^e fiche, p. 1.
- LEVER W.-F. and MAC LEAN J.-G. — Primary familial xanthomatosis and biliary xanthomatosis (biliary cirrhosis with xanthomatosis). Electrophorical studies. *J. Invest. Derm.*, 1950, 15, p. 173.

- LEVRAT, BRETTE et BONNET. — Cirrhose du foie par cholestase au cours d'une lithiase du cholédoque entraînant depuis 23 ans une gêne du Transit cholédocien. *Arch. des Mal. de l'App. Dig.*, 1953, 42, p. 595.
- LOEPER M. et VARAY A. — Spléno-hépatite ictérogène et cholestérinogène. Action de la splénectomie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1946, 62, p. 525.
- LOEPER M. et VARAY A. — La place de la splénectomie dans le traitement de certains ictères prolongés. *Rev. du Foie*, 1947, 6, p. 59.
- MAC MAHON H.-E. — Obstructive cirrhosis. *Am. J. of Path.*, 1929, 5, p. 465.
- MAC MAHON H.-E. — Infection cirrhosis. *Am. J. of Path.*, 1931, 7, p. 77.
- MAC MAHON H.-E. — Biliary xanthomatosis. *Amer. J. of Path.*, 1948, 24, p. 527.
- MAC MAHON H.-E. and THANNHAUSER S.-J. — Xanthomatous biliary cirrhosis. *Ann. of Intern. Med.*, 1949, 30, p. 121.
- MAC MAHON H.-E. and THANNHAUSER S.-J. — Congenital acholangic biliary cirrhosis. *Gastro-Enterology*, 1952, 21, p. 488 et *Am. J. of Path.*, 1951, 27, p. 750.
- MALMROS et SWAHN B. — Etude des lipoprotéines. *Nordisk Medicin*, 1952, 48, p. 1.028.
- MARTIN J.-F., MALLET-GUY P. et FÉROLDI J. — Contribution à l'étude histopathologique des « ictères par hépatite ». D'après 22 cas ayant comporté le contrôle opératoire de l'intégrité des voies biliaires. Les syndromes cholédociens récidivants. La « portite interstitielle chronique ». *Journal de Médecine de Lyon*, févr. 1951, 32, p. 132.
- MILLER and DOLLARD. — Xanthomatous biliary cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, 1953, 38, p. 845.
- MONTGOMMERY H. — Cutaneous xanthomas especialy in relation to diseases of the liver. *J. Invest. Dermat.*, 1938, 1, p. 325.
- MONTGOMMERY H. and OSTFEBERGER A.-E. — Xanthomatosis ; correlation of clinical, histopathologic and chemical studies of cutaneous xanthomas. *Arch. Derm. and Syph.*, 1938, 37, p. 373.
- MOXON W. — Simple stricture of hepatic ducts, causing chronic jaundice and xanthelasma. *Trans. Path. Soc. London*, 1872-73, 24, p. 129.
- MURCHISON C. — Lésions hépatiques dans un cas de vitiligo avec ictère chronique hépatomégalique. *Trans. Path. Soc. London*, 1869.

- NANTA et BAZECK P. — Dyslipopidose en dermatologie. *Ann. Derm. Syph.*, juill. 1943, 7, p. 206.
- NOËL R., CAROLI J. et PARAF A. — Ictère prolongé au cours d'une hépatite ictérogène. Rôle de la cholangiolose thrombosante. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1946, 22, p. 1.973.
- PARKINSON. — Xanthomatous biliary cirrhosis. *Proc. Roy. Soc. London*, 1952, 45, p. 150.
- PINKUS F. et PICK L. — Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. *Deutsche Med. Wchnschr.*, 1908, 34, p. 1.426.
- POSNER O. — Der symptomatischen Xanthome bei chronischen Ikterus. *Deutsche Med. Wchnschr.*, 1907, 35, p. 25.
- PYE SMITH P.-H. — Xanthelasma of skin. Peritoneum and mucous membrane associated with jaundice. *Trans. Path. Soc. London*, 1873, 24, p. 250.
- RAVAULT P.-P., VIGNON G. et FRAISSE H. — La forme cholangiolitique de l'hépatite ictérogène subaiguë. *J. Méd. de Lyon*, 1949, 30, p. 397.
- RICKETTS W., KIRSNER J.-B. and PALMER W. — Biliary cirrhosis. An evaluation of « various liver tests ». *Gastro-Enterology*, 1950, 16, p. 404.
- RICKETTS W.-E., STERLING K. and KIRSNER J.-B. — Electrophoretic studies of serum proteins in portal cirrhosis. *Gastro-Enterology*, 1949, 13, p. 203.
- RICKETTS W.-E. and WISSLER R.-W. — Cholangiolitic biliary cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, 1952, 36, p. 1.241.
- ROBERTSON G.-P. and CARTER G. — Xanthomatous biliary cirrhosis ; report of case. *Ann. Int. Med.*, 1952, 36, p. 1.336.
- SERRE H. et MIROUZE J. — Cirrhose ictéro-xanthomateuse. *Soc. Sc. Méd. de Montpellier*, 1948 et *Arch. Mal. de l'App. Digest.*, 1948, 38, p. 839.
- SHAY H. and HARRIS C. — Changing concept of « xanthomatous biliary cirrhosis ». *Am. J. of Med. Sc.*, 1952, 223, p. 286.
- STERLING K. and RICKETTS W.-E. — Electrophoretic studies of serum proteins in biliary cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, p. 1.469.
- SWAHN BENGT. — Studies of blood lipids. *Scand. J. of Clin. and Laborat. Invest.*, 1953, vol. 5. Supp. 9.
- THANNHAUSER S.-J. — Lipidoses. *Oxford University Press.*, 1940, p. 107.
- THANNHAUSER S.-J. — Xanthomatoses. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1950, 17, p. 79.

- THANNHAUSER S.-J. and MAGENDANTZ. — Different clinical groups of xanthomatous diseases. A clinical and physiological study of 22 cases. *Ann. of Int. Medecine*, 1938, 11, n° 9, p. 1.662.
- THANNHAUSER S.-J. and SMITH G. — Lipids and lipidoses. *Phys. Rev.*, 1946, 26, p. 275.
- THOMPSON C.-H. and MAC CABE E.-S. — Case report : Xanthomatous biliary cirrhosis treated with low fat diet. *Gastro-Enterology*, 1951, 17, p. 284.
- TIGAUD J. — Technique des lipidogrammes. *J. de Méd. de Lyon*, juin 1954, n° 826, p. 483.
- VAN DER MEER P. — Serum phosphatases in jaundice patients. *Acta Med. Scand.*, 1946, 126, p. 265. et *Nedrl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1946, 90, p. 171.
- VIVIER J. — La cirrhose xanthomateuse. *Thèse*, Paris, 1950 (dactyl.).
- WATSON C.-J. and HAUFBAUER F.-W. — The problem of prolonged hepatitis. *Ann. of Intern. Med.*, 1946, 25, p. 195.
- WEIDMANN F.-D. and FREEMAN W. — Xanthoma tuberosum. *Arch. Derm. and Syph.*, 1924, 9, p. 149.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Historique	13
<i>Chapitre premier.</i> — Description clinique de la cirrhose ictéro-xanthomateuse	15
Le syndrome clinique	15
Le syndrome biologique	19
Contexte anatomo-clinique	27
<i>Chapitre II.</i> — Diagnostic positif	31
<i>Chapitre III.</i> — Diagnostic différentiel	35
<i>Chapitre IV.</i> — Etiopathogénie	41
<i>Chapitre V.</i> — Traitement	45
<i>Chapitre VI.</i> — Le cas clinique rapporté	49
<i>Chapitre VII.</i> — Commentaires	65
Conclusions	69
Bibliographie	71

TABLE DES FIGURES

<i>Figure I.</i> — Lipidogramme normal (d'après B. Swahn) ..	24
<i>Figure II.</i> — Lipidogramme d'hypercholestérolémie fami- liale	26
<i>Figure III.</i> — Lipidogramme des cirrhoses biliaires	26
<i>Figures IV et V.</i> — Clichés photographiques de notre ma- lade	51
<i>Figure VI.</i> — Electrophorèse des protéines du 28-10-53 ..	53
<i>Figure VII.</i> — Microphotographie de la biopsie hépatique per-opératoire	57
<i>Figure VIII.</i> — Cliché radiologique de la cholangiographie manométrique	58
<i>Figure IX.</i> — Protéinogramme du 19-1-54	60
<i>Figure X.</i> — Protéinogramme et lipidogramme du 16-6-54 ..	62

Imprimerie
BOSC Frères
42, Quai Gailleton — LYON
